

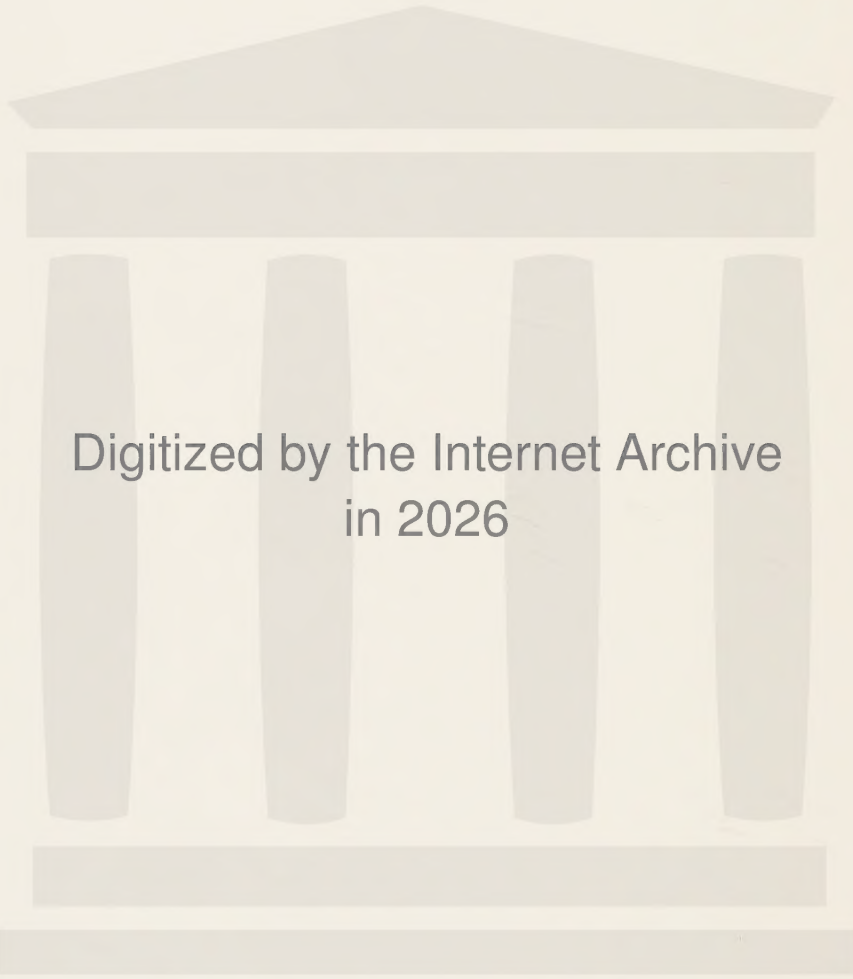
Aus der Chirurgischen Universitätsklinik A, Zürich
(Direktor: Prof. Dr. A. SENNING)

ORGANTRANSPLANTAT

Habilitationsschrift
zur
Erlangung der Venia legendi
an der
Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von
Dr. med. FELIX LARGIADÈR
(von Sta. Maria i. M.)

1966



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507221_0067

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik A, Zürich
(Direktor: Prof. Dr. A. SENNING)

ORGANTRANSPLANTAT

Habilitationsschrift
zur
Erlangung der Venia legendi
an der
Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von
Dr. med. FELIX LARGIADÈR
(von Sta. Maria i. M.)



Sonderdruck aus

»*Organtransplantation*«

Bearbeitet von E. F. BERNSTEIN, E. BUCHER, R. A. GOOD, W. D. KELLY, F. LARGIADÈR, R. C. LILLEHEI, C. MARTINEZ, H. RAMSEIER, A. SENNING und B. TRUNIGER. Herausgegeben von F. LARGIADÈR. © Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1966

Meinen Eltern

Organtransplantat

„Vom klinischen Gesichtspunkte aus halte man an dem Grundsatz fest, in jedem Transplantate, auch wenn es erfahrungsgemäß sämtliche Eigenschaften in hohem Maße besitzt, ein höchst empfindliches Objekt zu sehen, dessen Eigenschaften leicht geschwächt und vernichtet werden können.“

ERICH LEXER, 1919

Herkunft des Transplantates

Isologe Transplantate

Die isologe Transplantation ist in der Klinik auf den seltenen Fall beschränkt, daß ein potentieller Transplantatempfänger einen eineiigen Zwilling hat, der zudem willens und fähig ist, ein Organ zu spenden. Infolge der genetischen Identität von Spender und Empfänger fällt die Transplantationsimmunität weg, was die Erfolgsaussichten des Eingriffes stark erhöht. Von dieser Spender-Empfänger-Kombination wurde auch schon mehrmals für eine Nierentransplantation Gebrauch gemacht. Die Paarigkeit der Nieren schließt eine wesentliche Gefährdung des Spenders aus. Besondere Probleme stellt der allerdings sehr seltene Fall minderjähriger Zwillinge. Ärztlich gesehen ist bei einem Nichterwachsenen eine Transplantatentnahme abzulehnen; die legalen Aspekte werden in Kapitel 6 besprochen.

Die isologe Transplantation wäre technisch gesehen auch bei gewissen anderen Organen möglich. Es könnte wohl ein Lungenlappen, ein Leberlappen oder ein Darmsegment von einem freiwilligen Spender entnommen und auf einen monozygoten Zwilling überpflanzt werden. Das Verhältnis zwischen Gefährdung des Spenders und Nutzen für den Empfänger ist dabei aber derart ungünstig, daß diese Eingriffe wohl nicht ernsthaft diskutiert werden müssen.

Einziges Organ, das isolog transplantiert wird, ist demnach die Niere. Von 1954 bis zum 15. März 1965 wurden auf der ganzen Welt total 36 klinische Nierenisotransplantationen vorgenommen⁸⁶. Die Gesamterfolgsquote betrug aber am 15. März 1965 nur 75 %⁸⁶, vor allem wegen Rezidiven des Grundleidens, besonders der chronischen Glomerulonephritis, im Trans-

plantat (Kap. 19). Das Gesamtergebnis ist somit nicht viel besser als das 2-Jahres-Resultat mit homologen Nieren (Tab. 5), und es läßt die Berechtigung der Transplantatentnahme von einem gesunden Zwilling zwecks Sanierung einer chronischen Glomerulonephritis in zweifelhaftem Licht erscheinen. Ob in solchen Fällen die bilaterale Nephrektomie Wochen oder Monate vor der Transplantation (Kap. 8) Rezidive verhüten kann, steht noch nicht fest.

Die mäßige Erfolgsquote der Isotransplantation im allgemeinen und die bei einem Glomerulonephritisrezidiv nötige immunsuppressive Therapie im besonderen erlauben, für die generelle Berechtigung der Entnahme von Isotransplantaten ähnliche Überlegungen anzustellen wie für die Entnahme von Homotransplantaten von gesunden Freiwilligen (siehe nächsten Abschnitt). Man kommt zum Schluß, daß der verbleibende immunologische Vorteil der isologen Nierentransplantation zwar nicht gestattet, den Eingriff heute schon generell abzulehnen. Er ist aber nur bei höchsten Erfolgsaussichten für den Empfänger (insbesondere keine chronische Glomerulonephritis als Grundleiden) noch zu rechtfertigen, und diese Rechtfertigung wird dahinfallen, sobald die Homotransplantationsresultate etwas besser sein werden als heute. Die zahlenmäßige Bedeutung des isologen Spenders ist jedenfalls gering, und sie wird immer geringer werden.

Homologe Transplantate

„Freie“ homologe Nieren

Es kommt gelegentlich vor, daß Patienten zu unfreiwilligen Nierenspendern werden, wenn nämlich eine Niere aus chirurgischer Indikation entfernt werden muß. Für solche Transplantate

wurde der Ausdruck „freie“ Nieren geprägt. Indikationen zur Nephrektomie sind entweder Tumoren des Ureters oder Herstellung eines arachnoido-ureteralen Shunts bei Hydrozephalus. Diese „freien“ Nieren haben den Vorteil, in einem frei wählbaren Zeitpunkt frisch zur Verfügung zu stehen. Die Zustimmung des unfreiwilligen Spenders zur weiteren Verwendung der Niere wird wohl immer leicht erhältlich sein, sofern sie überhaupt erforderlich ist. Die Verwendung geschädigter Nieren, insbesondere hydronephrotischer Nieren, lohnt sich aber nicht, wie bereits die Erfahrungen von Küss u. Mitarb.⁵⁴ gezeigt haben.

Die zahlenmäßige Bedeutung dieser Transplantatquelle ist sehr gering (Tab. 5).

Homotransplantate von freiwilligen Spendern

Aus den bereits für die isologen Spender geltenden Gründen kommt die Entnahme eines Transplantates von einem lebenden Freiwilligen nur im Falle der Nieren in Betracht. Zu den Vorteilen solcher Nieren gehört, daß sie vor Entnahme eingehend geprüft werden können und daß sie in einem frei wählbaren Zeitpunkt völlig frisch zur Verfügung stehen. Demgegenüber steht die zwar geringe, aber doch vorhandene Gefährdung des Spenders durch die Nephrektomie selbst und den dauernden, heute

noch nicht genau abzuschätzenden Nachteil, nur eine Niere zu besitzen. HAMBURGER³⁶ schätzt das Mortalitätsrisiko durch diese beiden Faktoren auf 0,1 bis 0,2 %.

Lebende Spender wurden vor allem in den ersten mit immunsuppressiven Medikamenten behandelten Nierentransplantations-Serien verwendet; sie haben z. B. in STARZLS Serie⁷⁷ sicher zum guten Anfangsergebnis beigetragen. Seitdem aber die Handhabung von Leichennieren Fortschritte gemacht hat, können Nieren lebender Nichtverwandter wegen der ungünstigen genetischen Konstellation nichts mehr zur Resultatverbesserung beifügen (Tab. 5). Auf Grund dieser Resultate wird heute die Transplantatentnahme von lebenden, nichtverwandten Spendern zu Recht allgemein abgelehnt, und die Diskussion geht nur noch darum, ob Verwandte weiterhin als Spender zu akzeptieren seien.

Bei der Beantwortung dieser Frage kann nicht auf die nackten Resultate und die rechtliche Regelung (Kap. 6) allein abgestellt werden. Wenn es einem Menschen rechtlich erlaubt ist, eine Niere zu spenden, und wenn es einem anderen rechtlich erlaubt ist, eine solche Niere anzunehmen, so ist damit der Arzt zwar rechtlich gesehen wohl auch ermächtigt, den Eingriff vorzunehmen. Dieser Handlung können aber immer noch ärztlich-ethische Gründe entgegenstehen. Darf der Arzt überhaupt an einem Patienten, auch auf dieses Patienten Verlangen, eine ver-

Tabelle 5. Primäre Nierenhomotransplantationen beim Menschen

Gesamtmaterial der ganzen Welt während einer 2-Jahres-Periode und Resultate mit immunsuppressiver Therapie (Human kidney transplant registry⁸⁶).

Spender	Zahl der Transplantationen 16. 3. 63 – 15. 3. 65	Funktionierende Transplantate am 15. 3. 65	% funktionierende Transplantate
Mutter	112	61	54,5
Vater	40	23	57,5
Geschwister (inkl. dizygote Zwillinge)	88	53	60,2
andere Blutsverwandte	10	6	60,0
lebende Freiwillige (inkl. Ehegatten)	40	12	30,0
„freie“ Nieren	24	4	16,6
Verstorbene	196	69	35,7
total	510	228	44,7

stümmlende Operation vornehmen, die diesem Menschen nichts nützt, sondern höchstens schadet? Es ist dies eine Gewissensfrage, die der Arzt selbst zu entscheiden hat, und zwar unbeeinflusst von den speziellen Verhältnissen eines Falles, dem oft dringenden und verständlichen Wunsch von Verwandten, zur Rettung eines Angehörigen beitragen zu dürfen, und unbeeinflusst von technischen und organisatorischen Überlegungen. Manche Autoren, z. B. WOODRUFF¹¹⁵, bejahen die Zulässigkeit der besprochenen Eingriffe, solange die Resultate mit Nieren lebender Verwandter noch besser seien als mit Leichennieren. Der Autor des vorliegenden Beitrages teilt diese Auffassung nicht. Die durch die Verwendung von Nieren lebender Verwandter zu erzielenden Vorteile sind heute nicht mehr so groß, daß sie eine Verletzung des ärztlichen Prinzips „*primum nihil nocere*“ rechtfertigen würden. Der Unterschied wird noch kleiner, wenn man den allerdings unbequemen Weg einschlägt, alle zur Beschaffung, Konservierung und Typisierung von Leichenorganen bereits zur Verfügung stehenden Methoden wirklich voll auszunützen. Die Transplantatentnahme von lebenden Spendern ist deshalb heute überholt.

Leichenorgane

Was sich bei den Nieren erst jetzt herauskristallisiert, ist bei allen anderen Organen aus naheliegenden Gründen Selbstverständlichkeit, nämlich, daß der gerade verstorbene Mensch der am meisten befriedigende Spender von Organtransplantaten ist. 241 von 672 bis zum 15. März 1965 auf der ganzen Welt vorgenommenen primären Nierenhomotransplantationen und alle bisherigen klinischen Versuche von Leber- und Lungentransplantationen bedienten sich dieser Quelle. Die Resultate einzelner Serien sind bereits bedeutend besser als die in Tabelle 5 angeführten Gesamtergebnisse. So berichteten z. B. FIGUEROA u. KOLFF³⁰ über 45 Leichennierentransplantationen, die innert zweier Jahre und zweier Monate an insgesamt 40 Patienten vorgenommen worden waren; am Schluß dieser Zeit wiesen 21 Patienten funktionierende Transplantate auf. Auch an der Chirurgischen Universitätsklinik A in Zürich wurden bisher ausschließlich Leichennieren als Transplantate verwendet; von den 10 Empfängern leben nach 3½ bis 14 Monaten noch 7.

Die zur Transplantatentnahme zur Verfügung stehende Zeit ist beschränkt. Es kann als Faustregel angegeben werden, daß ein Transplantat spätestens eine halbe Stunde nach dem Tode entnommen werden sollte, da sonst bei Mitberücksichtigung der Operationsdauer die tolerierbare Ischämiezeit überschritten wird. Für einige Organe, insbesondere die Leber, ist eine halbe Stunde schon zuviel. Andererseits verlangt die Achtung vor dem Sterbenden, daß jegliche Maßnahme vor dem sicheren Eintritt des Todes unterlassen wird. Einige zusätzliche Minuten in dieser Phase bedeuten für die Transplantatfunktion ohnehin nicht viel. Immerhin muß das Transplantat in einer Zeitspanne entnommen werden, in der in gewissen Fällen die Wiederbelebung des Herzens noch möglich wäre. Auf die damit auftauchende alte Streitfrage nach dem genauen Beginn des Todes kann nur geantwortet werden, daß der Tod des zentralen Nervensystems und damit der menschlichen Persönlichkeit in diesen Fällen endgültig sei. Komplizierter sind die Verhältnisse, wenn es sich darum handelt, bei Sterbenden sinnlos gewordene, lebensverlängernde Maßnahmen zu beenden. Hier kann nur eine eindeutige Kompetenzordnung mit klarer, personeller Trennung zwischen den für den Patienten verantwortlichen und den an einer Transplantatentnahme interessierten Ärzten Fehlbeurteilungen und Interessenkonflikte vermeiden (siehe auch Kap. 6).

Außer dem soeben besprochenen Normalfall der bevorzugterweise an einer Hirnaffektion frisch Verstorbenen gibt es einige spezielle Situationen, die eine Kombination der Vorzüge des toten und derjenigen des lebenden Spenders versprechen, und die deshalb schon im entsprechenden Sinne ausgewertet worden sind:

Es wurde schon vorgeschlagen, bei sicher Sterbenden das Transplantat kurz vor dem Tode des zentralen Nervensystems zu entnehmen. Ein solches Vorgehen verstößt aber kraß gegen ärztliches und menschliches Empfinden. Es ist deshalb kompromißlos abzulehnen, zumal auch die befürwortenden biologischen Argumente einer näheren Untersuchung nicht standhalten.

Die Transplantatentnahme von Hingerichteten ist ebenfalls eine biologische „Ideallösung“. Vereinzelt entsprechende Berichte liegen vor⁵⁴. Man kann aber wohl mit WOODRUFF¹¹⁵ übereinstimmen, der feststellt, daß es „nicht nötig sei,

mit der Organtransplantation neues Interesse an einer so barbarischen Strafmethode zu erwecken“.

Patienten, deren Herz nach offener Herzoperation seine Funktion nicht mehr aufnimmt, können als Spender dienen. Legal gesehen handelt es sich um Leichen; biologisch sind sie eher lebenden Spendern gleichzusetzen, da die sofortige Wiederaufnahme der extrakorporalen Zirkulation nach dem Tode eine praktisch ununterbrochene periphere Zirkulation gewährleistet. LILLEHEI und KELLY haben in Minneapolis 10 solche Nieren nach extrakorporaler Zirkulation von 4 bis 9 Stunden Dauer als Transplantate verwendet (eigene Beobachtung). 8 davon funktionierten prompt, eine versagte wegen Komplikationen von seiten des Ureters, und nur in einem Falle von fraglicher früher Abstoßung konnte eine Schädigung durch die langdauernde extrakorporale Zirkulation nicht ausgeschlossen werden. Auch eine unter gleichen Umständen entnommene Leber funktionierte nach einer totalen Perfusionsdauer von über 8 Stunden bis zum Tod des Empfängers an technischen Komplikationen am 14. Tag gut.

Heterologe Transplantate

Heterologe Transplantate haben gewichtige Vorteile: bei geeigneter Organisation stehen sie zu jedem Zeitpunkt in frischem Zustand und in beliebigen Mengen zur Verfügung. Die Immunologie hat schon lange gezeigt, daß zwischen

homologem und heterologem Gewebe kein prinzipieller, sondern nur ein gradueller Unterschied besteht. Die bahnbrechenden Arbeiten von REEMTSMA⁹¹ mit klinischer Schimpansennieren-Transplantation haben dies bestätigt: Jedes der 6 Heterotransplantate funktionierte initial; eines wurde am 19. Tag abgestoßen, 4 Empfänger starben nach 11 bis 63 Tagen an Sepsis bei funktionierendem Transplantat, und ein Patient überlebte nur mit der Schimpansenniere bis zur schließlichen Abstoßung nach 8½ Monaten (siehe auch Kap. 19).

Als heterologe Spender kommen allerdings nur nahverwandte Arten in Betracht, vor allem die anthropoiden Primaten. Sie haben ähnliche Blutgruppen wie der Mensch, nämlich das ABO-System, die Rhesusfaktoren und weitere kreuzreagierende Blutgruppenantigene¹¹³. Der Schimpanse steht dem Menschen phylogenetisch am nächsten; als nächster folgt der Gorilla⁶. Dementsprechend waren die klinischen Resultate mit Schimpansennieren⁹¹ bedeutend besser als diejenigen mit Paviannieren⁴⁰.

Die heute zur Verfügung stehenden Möglichkeiten zur Unterdrückung der Transplantationsimmunität rechtfertigen zwar eine Weiterführung der klinischen Versuche nicht, zumal die dringendsten Fragen ebenso gut experimentell beantwortet werden können. Nach Lösung des immunologischen Problems werden aber die Heterotransplantate sicher wieder mehr ins Blickfeld rücken.

Spenderauswahl für Homotransplantation

Allgemeine Spenderauswahl

Lebende Spender

Die generelle Eignung zum Spender hängt vom Allgemeinzustand und dem zu transplan- tierenden Organ ab. Bezüglich des Allgemeinzustandes gilt für den lebenden Spender klar und einfach, daß er körperlich und geistig völlig gesund zu sein hat. Eine genaue körperliche Untersuchung ist Selbstverständlichkeit; HAMBURGER³⁷ befürwortet sogar die routinemäßige psychologische Begutachtung aller Kandidaten. Es kommen nur ausgeglichene, nüchterne Individuen in Betracht, die sich der relativ hohen Versagerquote und damit der eventuellen Nutzlosigkeit

ihres Opfers bewußt sind. Schwärmerische Idealisten eignen sich nicht als Spender. Absolute Freiwilligkeit ist unbedingte Voraussetzung; aus diesem Grund sind Sträflinge nicht qualifiziert, da sie diesem Kriterium nie völlig gerecht werden können.

Die volle Funktionsfähigkeit und Unversehrtheit der zu belassenden wie der zu transplantierenden Niere muß gesichert sein. Die Transplantation einer geschädigten Niere lohnt sich nicht. Angiographische Darstellung der Nierenarterien ist unbedingt empfehlenswert^{77,112}, um die Entnahme einer mehrere Arterien aufweisenden Niere und damit eine unnötige Verlängerung der Operation zu vermeiden.

Als untere Altersgrenze gilt für lebende Spender vom ärztlichen Standpunkt aus der Abschluß des Wachstums (rechtliche Aspekte siehe Kap. 6). Für die obere Grenze gelten dieselben Überlegungen wie für Verstorbene (siehe nächsten Unterabschnitt).

Leichen

Bestgeeignete Spender sind junge Patienten, die an Hirnaffektionen (Trauma, Tumor, Blutung) gestorben sind; daneben sind auch gewisse andere lokalisierte Leiden zulässig. ENDE u. Mitarb.²⁶ befürworten die notfallmäßige Autopsie der ganzen Leiche nach Transplantatentnahme zum Ausschluß von Kontraindikationen. Allgemeinerkrankungen, insbesondere generalisierte Arteriosklerose, Hypertonie, prolongierter Schock und Infektionen gehören zu diesen Kontraindikationen. MACLEAN u. Mitarb.⁶⁹ beschrieben z. B. einen Patienten, der an einer mit dem Nierentransplantat übertragenen Histoplasmose ad exitum kam. Auch Träger bösartiger Geschwülste, mit Ausnahme von Haut- und Hirngeschwülsten, sind von den Organspendern auszuschließen, da unter Immunsuppression ein eventuelles Tumortransplantat mitüberlebt. Die Literatur kennt nicht weniger als drei Fälle von Karzinomübertragung durch unbemerkte Nierenmetastasen: In MACLEANS Fall⁶⁹ wurden die Metastasen im wegen Infektion am 5. Tag extirpierten Transplantat gefunden; je ein Patient von MARTIN u. Mitarb.⁸⁰ sowie MCINTOSH u. Mitarb.⁸³ kam über ein halbes Jahr nach der Operation an diffuser Metastasierung des transplantierten Malignoms ad exitum. Damit kann von einer eventuellen Herabsetzung der Gewebeantigenizität bei Karzinomträgern (Beobachtung von AMOS u. Mitarb.²) klinisch wohl kaum profitiert werden. Das zu transplantierende Leichenorgan darf im Gegensatz zum Transplantat vom lebenden Spender gewisse kleine Schäden, insbesondere umschriebene Narben aufweisen. Andere lokale Leiden verbieten aber den Gebrauch des Organs.

Im Falle des toten Spenders steht der Verwendung junger Organe höchstens ein allzu krasser Größen- und Leistungsunterschied im Wege. Sehr junge Organe haben nach experimentellen Resultaten zusätzliche Vorteile immunologischer Natur: Nieren von 1 bis 5 Wochen alten Hunden überlebten in erwachsenen Emp-

fängern nach CLAMAN u. Mitarb.¹⁸ ohne Immunsuppression bis zu 2 Monaten, und isotope Herzhomotransplantate bei jungen Hunden (3–8 kg) funktionierten in Versuchen von KONDO u. Mitarb.⁵² ebenfalls ohne jede Therapie bis zu 2 Monaten und einmal noch länger. Fetale Nierengefäße halten hingegen den Blutdruck eines Erwachsenen nicht aus, wie NATHAN u. Mitarb.⁸⁸ mit der Verwendung von 200 g schweren Hundefetus als Spender gezeigt haben.

Die obere Altersgrenze für einen Organspender wird meistens im Bereiche von 50 Jahren festgelegt. ENDE u. Mitarb.²⁶ betonen zwar das günstige Verhalten ausgewählter Nieren von älteren Patienten; ihr ältester Spender war 64-jährig. Die primäre Transplantatfunktion kann aber nicht einziges Beurteilungskriterium sein. Ein Transplantat soll im Idealfall im neuen Wirt für Jahrzehnte funktionieren; es ist aber, wie BILLINGHAM⁶ betont, gar nicht bewiesen, daß Säugetierzellen sich in vivo oder in vitro unbeschränkt reproduzieren können. Wir wissen daher nicht, ob ein altes Organ in einem jungen Wirt weniger schnell altert als in seinem ursprünglichen Träger. Die gezielte Untersuchung dieses Problems durch experimentelle Herstellung von Altersschimären, vorzugsweise in Inzuchtstämmen, wird nicht nur für die Transplantationswissenschaft, sondern darüber hinaus für die allgemeine Biologie von größtem Interesse sein.

Auswahl für einen bestimmten Empfänger

Das bisher Gesagte behandelte die allgemeine, unspezifische Eignung eines potentiellen Spenders. Im Einzelfalle ist aber nicht nur der Spender, sondern auch der Empfänger zu berücksichtigen: Es müssen Spender-Empfänger-Kombinationen zusammengestellt werden, die gewissen Anforderungen bezüglich der Verträglichkeit gerecht werden.

Blutgruppenverträglichkeit

Die Erfahrung hat gezeigt, daß Perfusion des Transplantates und scheinbar völliges Auswaschen des Blutes aus dem Gefäßsystem nicht genügt, um im Falle von ABO-Inkompatibilität zwischen Spender und Empfänger Zwischenfälle völlig auszuschalten. STARZL^{101,102} beobachtete

bei 3 von 12 Transplantationen mit ABO-Differenz Komplikationen, die auf die Inkompatibilität zurückgeführt werden müssen. Histologisch wurden in diesen Nieren Erythrozytenagglutinationen gefunden, und zwar vor allem in den Glomerula und Arterioli.

Spender und Empfänger haben deshalb in bezug auf die großen Blutgruppen (ABO und Rh) kompatibel zu sein. STARZL¹⁰¹ kommt auf Grund seiner Beobachtungen zum Schluß, daß A nur auf A, B nur auf B und AB nur auf AB transplantiert werden soll. 0 und Rh— sind Universalspender, während Rh⁺ nur bei Präimmunisierung des Empfängers gefährlich ist. Diese Regeln stimmen also mit denjenigen der Bluttransfusion überein. Es muß aber betont werden, daß eine Blutgruppenkompatibilität zwar die erwähnten Komplikationen eliminiert, bezüglich Immunreaktion aber keine günstigeren Verhält-

nisse schafft, also nicht mit einem höheren Grad von Gewebekompatibilität verbunden ist.

Gewebeverträglichkeit

Die experimentelle Immunologie sowie die Erfahrung mit Blutsverwandten als Nierenspendern (Tab. 5) haben gezeigt, daß genetische Ähnlichkeit von Spender und Empfänger die Erfolgsaussichten eines Homotransplantates unter immunsuppressiver Behandlung erhöht. Wenn diese Ähnlichkeit mit einem Test innert nützlicher Frist erfaßt werden könnte, wären mit unverwandten Spendern ebenso gute oder noch bessere Resultate als mit verwandten Spendern möglich. Die Berücksichtigung der Blutgruppen und der Plasmaproteingruppen³⁷ bedeutet für die Gewebeverträglichkeit nichts oder nicht viel. Man bedarf der Histokompatibilitätstests, wie sie in Kapitel 7 dargestellt sind.

Technik der Transplantatentnahme

Allgemeine Prinzipien

Die spezielle Technik der Transplantatentnahme ist für jedes Organ im betreffenden Kapitel des „Speziellen Teils“ beschrieben. Es sind aber dazu bei jeder Entnahme im Interesse eines möglichst ungeschädigten und funktionstüchtigen Transplantates einige allgemeine Grundsätze zu befolgen. Die weitaus wichtigsten gelten der Verhütung von Ischämieschäden und der Verhütung von intravasaler Gerinnung.

Zwecks bestmöglicher Verkürzung der Ischämiezeit werden im Falle der Transplantatentnahme von lebenden Spendern in der Klinik und im Experiment die Gefäße immer erst am Schluß durchtrennt, wenn alle übrigen Verbindungen zwischen Transplantat und Spender bereits gelöst sind. Obwohl bei vielen Organen die sofortige Transplantation die totale Ischämiezeit innerhalb der organspezifischen Toleranzlimiten (siehe entsprechende Kapitel des „Speziellen Teils“) hält, soll das Transplantat nach der Entnahme sofort gekühlt werden, um auch geringe, reversible Schädigungen nach Möglichkeit zu verhüten. Die starke Herabsetzung des Stoffwechsels durch Kühlung macht sich besonders bei längerer Organaufbewahrung sehr günstig bemerkbar, und es besteht kein Anlaß, bei kürzerer Ischämie einem Organ diesen Schutz vorzuenthalten. Bei einigen Organen, ganz besonders bei

der Leber, und bei nicht sofortiger Transplantation ist die Hypothermie ohnehin absolut unerläßlich. Angaben über die organspezifische Ischämietoleranz unter Hypothermie finden sich ebenfalls im „Speziellen Teil“.

Zur Kühlung wird grundsätzlich die hypotherme Perfusion durch die Organarterie vorgenommen. Sie ist der bloßen Immersion in ein kaltes Medium in mehrfacher Hinsicht (Verhütung von Gerinnung und Sludging, Abtransport von sauren Metaboliten und verbrauchten Puffern), besonders aber in der Schnelligkeit der Abkühlung überlegen. In 21 Experimenten von VAHLENSIECK u. Mitarb.¹¹⁰ mit Hundenieren betrug der durchschnittliche Zeitbedarf vom Moment der Nierenexstirpation bis zur Abkühlung auf 10° C mittels Immersion 40 Minuten, in Versuchen von PEGG u. Mitarb.⁹⁰ betrug er 20 Minuten; nach eigenen Erfahrungen und Angaben von MARKLAND u. Mitarb.⁷⁹ kann mit Perfusion der gleiche Wert nach 5 Minuten erreicht werden. Das gleiche gilt im Prinzip für die anderen Organe, wobei der Zeitunterschied proportional zur Organdicke variiert. Beim Dünndarm und den Lungen ist der Unterschied dementsprechend gering oder fehlend (Tab. 6). Aus den schon erwähnten, weiteren Gründen wird aber auch hier grundsätzlich perfundiert. Eine zu rasche Wiedererwärmung des Transplantates

während der Operation wird durch Einpacken in feuchte, kalte Tücher verhindert. Mit dieser Maßnahme erreicht z. B. die Lungentemperatur erst nach 45 Minuten die Zimmertemperatur.

Tabelle 6. Abkühlung der Lunge durch Perfusion und Immersion

Mittelwerte von je 6 Bestimmungen an 60 g schweren, linken Hundelungen. Temperatur von Perfusionsflüssigkeit resp. Bad: 4° C.

Zeit (min)	Gewebetemperatur (° C)	
	Perfusion	Immersion
0	37	37
1	18,5	22
2	14	18
3	11	13
5	10	11,5

Die hypotherme Perfusion hat auch bei menschlichen Nierentransplantaten allgemeine Verwendung gefunden, nachdem gezeigt worden war, daß solchermaßen behandelte Organe nach Transplantation tadellos funktionieren^{19,76}. Die vor wenigen Jahren noch praktizierte Abkühlung des ganzen Spenders⁷⁶ bietet keine Vorteile, insbesondere auch keine ins Gewicht fallende schnellere Kühlung des Organs, sondern bedeutet höchstens eine zusätzliche Gefährdung des lebenden Spenders. Ein zusätzlicher Organschutz kann durch Verlegung der ganzen Operation, insbesondere auch der Transplantatentnahme, in eine Überdruckkammer erreicht werden, wie es HITCHCOCK u. Mitarb.⁴¹ beschrieben haben. Ihr Material läßt vermuten, daß das Verfahren vor allem bei Spendern mit funktionierendem Kreislauf (lebende Spender oder künstlicher Kreislauf) Vorteile hat.

Zweites, für jede Transplantatentnahme gültiges Prinzip ist, wie schon erwähnt, die Verhütung der intravasalen Gerinnung. Zu diesem Zweck wird der Spender kurz vor der Gefäßdurchtrennung heparinisiert (2 mg/kg). Als alternierende Methode kann die lokale intraarterielle Heparininjektion (20–50 mg) unmittelbar vor der Gefäßabklemmung erwähnt werden. Die hypotherme Perfusion mit einer blutfreien und gerinnungshemmenden Lösung dient ebenfalls der Gerinnungsverhütung, da bis zur Abküh-

lung des Organs auch alles Blut aus dem Gefäßsystem ausgewaschen ist. Bei kleinen, einfach zu perfundierenden Organen, wie Nieren, Milz und Dünndarmsegmenten, kann auf die Heparinisierung des Spenders ganz verzichtet werden, da die Perfusion in Bruchteilen einer Minute nach der Gefäßdurchtrennung denselben Effekt erreicht. Deshalb wird auch bei lebenden menschlichen Nierenspendern heute vielfach nicht mehr heparinisiert⁷⁶.

Perfusionstechnik

Die Perfusion dient somit der Organabkühlung und der Gerinnungsverhütung. Einfache Schwerkraftperfusion mit einem normalen Infusionsbesteck und einer Knopfkanüle in der Arterie des Transplantates genügt dabei vollkommen. Der Druck soll im allgemeinen 120 cm, bei Lungen 40–50 cm H₂O nicht übersteigen. Eine 5minutige Perfusion genügt in jedem Falle, um das Transplantat auf ca. 10° C abzukühlen und um praktisch alles Blut auszuwaschen. Je nach Organ werden dazu 200–800 ml Perfusionsflüssigkeit (4° C) benötigt. Längere Perfusion lohnt sich nicht, da die weitere Abkühlung nur noch sehr langsam vor sich geht, vor allem auch wegen der Aufwärmung der Flüssigkeit durch die Raumtemperatur. Bei sehr großen Transplantaten (Leber, gesamte Abdominalorgane, gesamte Thoraxorgane) empfiehlt es sich, mit der Perfusion schon in situ vor Durchtrennung aller Gefäße zu beginnen, da dies in diesen Fällen eine gleichmäßigere Durchströmung gewährleistet als die ausschließlich extrakorporale Perfusion.

Für längerdauernde Konservierung hat sich eine Flüssigkeit mit einer hochmolekularen Komponente als überlegen erwiesen, und sie soll deshalb generell für Organperfusion Verwendung finden, obwohl bei kurzdauernder Ischämie (höchstens eine Stunde) niedermolekulare Salzlösungen meistens keinen sicheren nachteiligen Effekt erkennen lassen. Die Zusammensetzung einer in eigenen Versuchen bewährten Lösung ist im Abschnitt über Organkonservierung (Tab. 7) beschrieben. Durch einfaches Durchblasen von Sauerstoff kann das pO₂ der Perfusionslösung stark erhöht werden: das pO₂ der im Kühlschrank aufbewahrten Standardlösung (Tab. 7) beträgt 140–222 mm Hg, nach 5minütiger Durchblasung (weniger als 1 Liter O₂/min) 500–

700 mm Hg (Extremwerte von 7 Bestimmungen). Das pH steigt dabei auf 7,405–7,450. Nach 15 Minuten lauten die Werte 600–725 resp. 7,450–7,500. Der durch die Sauerstoffdurchblutung begünstigten Aufwärmung der Perfusionsflüssigkeit kann mit einem einfachen Wärmeaustauscher zwischen Flüssigkeitsbehälter und Transplantat entgegengewirkt werden (Abb. 9).

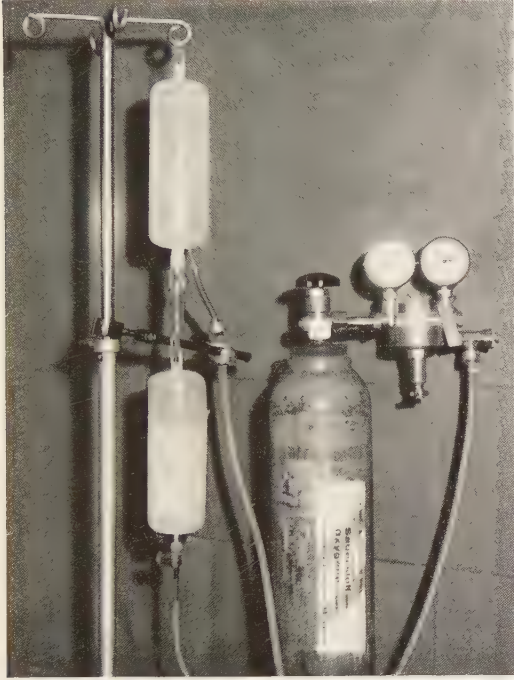


Abb. 9. Einfaches Schwerkraftperfusionssystem, bestehend aus dem originalen (wegwerfbaren) Flüssigkeitsbehälter, einer Vorrichtung zur Durchblasung von Sauerstoff, einem sterilisierbaren, eisgefüllten Wärmeaustauscher und einem (wegwerfbaren) Plastik-Infusionsbesteck.

Entnahme von Leichenorganen

Bei der Entnahme von Organen frisch Verstorbener stellen sich die Probleme der Verhütung von Ischämieschäden und intravasaler Gerinnung mit erhöhter Dringlichkeit. Sobald der Entschluß zur Organentnahme gefällt ist und sobald der Tod des Spenders eindeutig feststeht, sind die folgenden Maßnahmen zu treffen:

1. Intrakardiale Injektion von Heparin.
2. Geschlossene Herzmassage.
3. Beatmung mit reinem Sauerstoff.

Herzmassage und Beatmung werden fortgesetzt, bis das Organ entnommen werden kann.

Bei der Entnahme wird bei allen einer längeren Präparation bedürftigen Organen (z. B. Pankreas, Dünndarm) in Abweichung von der für lebende Spender gültigen Technik zuerst die Arterie freigelegt, und es wird hierauf sofort mit der Perfusion begonnen. Erst dann wird das Organ weiter freipräpariert. Das weitere Vorgehen unterscheidet sich nicht vom bereits beschriebenen.

MARCHIORO u. Mitarb.⁷⁸ entwickelten eine Technik zur extrakorporalen Perfusion ganzer Leichen, mit dem Ziel, die Zeit zwischen Tod und Transplantatentnahme zu überbrücken. Die Perfusion wurde mit Pumpoxygenator und Wärmeaustauscher von den Femoralgefäßen aus durchgeführt. Zur Erzielung eines maximalen Flows von 60 ml/kg/min (aortaler Druck dabei nur 20 mm Hg) mußte aber die Aorta am Zwerchfell abgekllemmt werden. McKNEALLY u. Mitarb.⁸⁵ untersuchten im Experiment, allerdings nur an lebenden Tieren mit schlagendem oder höchstens fibrillierendem Herzen, die Eignung des isolierten Linksherz-Bypasses für gleiche Zwecke. Sie betonten die Wichtigkeit der Verhütung von Venendruckerhöhungen für die Transplantatfunktion. Es besteht aber kein Zweifel, daß bei Leichen nur die totale extrakorporale Zirkulation mit zusätzlichem Linksherz-Bypaß und mit einem hochentwickelten, anpassungsfähigen Pumpoxygenator eine längere erfolgreiche Perfusion gestattet (siehe Kap. 10, Unterkapitel A). Wenn ein solches leistungsfähiges System nicht zur Verfügung steht, ist es besser, keine Zeit mit der extrakorporalen Zirkulation zu verlieren, sondern das Organ so rasch wie möglich freizulegen und, wie oben beschrieben, lokal zu perfundieren. MARCHIOROS Resultate⁷⁸ mit experimentellen Nieren- und Lebertransplantaten und besonders mit je zwei klinischen Nieren- und Lebertransplantaten waren denn auch nicht befriedigend: Bei beiden Nierenspendern konnte nie ein befriedigender Blutfluß erreicht werden, eine Leber (Perfusionsdauer mehr als 4 Std.) war irreversibel geschädigt, und nur die zweite Leber (139 min) erholte sich nach der Transplantation. Erhöhung des arteriellen Sauerstoffdruckes durch Vornahme der Perfusion in einer Überdruckkammer verbessert den Effekt der Methode stark. HITCHCOCK u. Mitarb.⁴¹ erzielten bei einem so behandelten, allerdings schon vor dem Tod unter

Überdruck gesetzten Spender ein pO_2 von 2'325 mm Hg; die Niere funktionierte nach einem totalen Intervall von 2 Stunden 48 Minuten (davon 48 min extrakorporale Zirkulation) zwischen Atmungsstillstand und Fertigstellung der Anastomosen prompt.

Organe von in tabula gestorbenen Herzchirurgiepatienten bieten keine Probleme. Sie sind voll heparinisiert, bis zur Entnahme praktisch keiner Ischämie ausgesetzt, und sie können dank der noch in Betrieb stehenden extrakorporalen

Zirkulation schon vor der Freilegung gekühlt werden. Da solche Patienten ohnehin nur als Spender von Abdominalorganen in Frage kommen, werden die supradiaphragmale Aorta und die nicht kanülierte A. femoralis bei Wiederaufnahme der extrakorporalen Zirkulation im Interesse einer guten abdominalen Perfusion abgeklemmt; die Abklemmung der Aorta beseitigt die Notwendigkeit einer zusätzlichen Linksherz-Entlastung.

Transplantationsfolgen im Transplantat

Denervation

Die Innervation ist für die Funktion der hier behandelten Organe nicht unentbehrlich, wie das bei jedem Organ demonstrierte dauernde Überleben von Autotransplantaten und das mehrtägige Überleben von Homotransplantaten der gesamten Thorax- oder Abdominalorgane beweist. Während langer Jahre wurde zwar vermutet, daß die scheinbare Unfähigkeit der transplantierten Lunge, für eine mit dem Leben kompatible Atmung allein aufzukommen, durch die Denervation zu erklären sei. Es hat sich aber gezeigt, daß mechanisch bedingte Funktionseinschränkungen dafür verantwortlich sind (Kap. 12). Bei morphologisch einwandfreien Verhältnissen kann eine transplantierte Lunge nach Abklingen der operationsbedingten Störungen den Träger sehr wohl trotz kontralateraler Pneumonektomie am Leben erhalten, obwohl Tests auf Nervenregeneration immer negativ verlaufen⁹⁸.

Bei einigen Organen sind Denervationseffekte nachweisbar, die sich zwar nicht direkt funktionsvermindernd auswirken, sich in der ersten postoperativen Phase aber doch störend bemerkbar machen können. Der Verlust des Hustenreflexes erschwert die Nachbehandlung transplanterter Lungen, und er hat insbesondere einen entscheidend ungünstigen Einfluß auf das Überleben von Trägern kardiopulmonaler Transplantate (siehe Kap. 13). Im weiteren zeigt die transplantierte Lunge nach Untersuchungen von NIGRO u. Mitarb.⁸⁹ vaskuläre, durch Azetylcholin lösbare Spasmen mit entsprechender pulmonaler Hypertonie. Die Hypertonie wirkt sich besonders bei totaler kardiopulmonaler Transplantation aus, und sie ist durch doppelseitige Lungendenervation reproduzierbar³.

Die eingehendsten Innervationsuntersuchungen wurden an Herztransplantaten vorgenommen. Nach WILLMAN u. Mitarb.¹¹⁴ fehlen nach isotoper Herztransplantation bis zum 10. Monat alle Kriterien der Innervation (Bradykardie nach Vagusstimulation; Tachykardie nach Stellatumstimulation; Tachykardie, Schlagvolumenzunahme und Hypertonie nach Tyramin-Infusion; Schlagvolumenzunahme und Tachykardie nach Noradrenalin-Injektion; Bradykardie und Hypotonie nach Veratrum-Injektion; normaler Katecholamingehalt des Myokards). In Untersuchungen 12 bis 24 Monate nach der Transplantation fanden aber sowohl DONG u. Mitarb.²⁵ wie auch WILLMAN u. Mitarb.¹¹⁴ einen positiven Ausfall der erwähnten Tests, was die Regeneration der sympathischen und der parasympathischen Innervation beweist.

Lymphgefäßunterbruch

Bei vielen Organen ist kein sicherer, nachteiliger Effekt des Lymphgefäßunterbruchs nachweisbar; bei einigen wenigen ist ein solcher Effekt zwar vorhanden, aber nur vorübergehend, da die Lymphgefäße rasch regenerieren. Die Folgen des Lymphgefäßunterbruchs sind am sichersten beim isotypen Dünndarmtransplantat erfaßbar; sie äußern sich als Diarrhoe und Steatorrhoe. GOORT u. Mitarb.³⁴ konnten aber bereits nach 2 Wochen eine Lymphgefäßregeneration durch die Nahtlinie hindurch nachweisen; damit ging eine rasche Funktionsnormalisierung parallel.

Es ist möglich, daß im Falle der Lungen die Lymphgefäßobstruktion an der Genese des in den ersten Tagen im Transplantat immer zu

findenden Alveolarexsudates mitbeteiligt ist; gezielte Studien liegen aber darüber nicht vor. ERASLAN u. Mitarb.²⁷ untersuchten die Lymphgefäßneubildung an replantierten linken Lungen. Nach 7 Tagen war ein gewisser Lymphabfluß durch die bronchiale Nahtlinie hindurch zu sehen, nach 12 Tagen waren ausgebildete Lymphgefäße vorhanden, und nach 20 Tagen dauerte der Abfluß bis in die hilären Lymphknoten nur noch 30 Minuten.

Ischämie

Der Unterbruch der Blutversorgung kann zwar kurz sein, ist aber in jedem Falle für Transplantat und Transplantatfunktion von großer Bedeutung. Die Ischämietoleranz aller hier besprochenen Organe ist gering. In normothermen Verhältnissen beträgt sie bei der Leber weniger als 30 Minuten, bei den meisten anderen Organen weniger als 1 Stunde und bei Magen und Dünndarm weniger als 2 Stunden (die genauen Angaben für jedes Organ befinden sich in den entsprechenden Kapiteln des „Speziellen

Teils“). Innerhalb dieser Zeit weisen die Organe nach Transplantation eine sofortige, wenn auch eventuell eingeschränkte Funktion auf; der partielle Funktionsausfall ist aber reversibel. Bei längerer Ischämie wird primär ein völliger, oft nur partiell reversibler Funktionsausfall gefunden, und eine Überschreitung der obigen Limiten um 50 bis 100 % resultiert in primärer Nekrose des Organs. Diese geringe Ischämietoleranz hat verschiedene Konsequenzen:

Die Technik der Transplantatentnahme und die Handhabung des Transplantates während der Operation müssen darauf ausgerichtet sein, Ischämieschäden möglichst klein zu halten (siehe Abschnitt über Technik der Transplantatentnahme).

Die für Organentnahme bei frisch Verstorbenen zur Verfügung stehende Zeit ist begrenzt (siehe ebenfalls vorangehenden Abschnitt).

Für die in vitro-Aufbewahrung von Transplantaten müssen spezielle, ischämiekompensierende Verfahren entwickelt werden (siehe folgenden Abschnitt über Organkonservierung).

Konditionierung von Organtransplantaten

Bedeutung der Antigenizitätsbeeinflussung

Unter Konditionierung von Transplantaten wird im vorliegenden Zusammenhang die Behandlung, und zwar die in vitro-Behandlung zwecks Herabsetzung der Antigenizität dieser Transplantate verstanden.

Klinische Organtransplantationen beruhen heutzutage ja fast ausschließlich auf der unspezifischen Unterdrückung der Immunabwehr des Empfängers mit Medikamenten und Röntgenstrahlen (siehe Kap. 9). Unerwünschte Nebenwirkungen dieser generalisierten Lähmung aller Immunsysteme sind häufig und verhindern eine wesentliche Verbesserung der Resultate. Die meisten Bemühungen der gegenwärtigen Forschung gelten daher einerseits der bestmöglichen Steuerung und Beschränkung der generalisierten Immunsuppression und andererseits der spezifischen Beeinflussung des Immunmechanismus (siehe Kap. 4).

Eine weitere Möglichkeit, nämlich die Verminderung der Antigenizität des zu transplan-

tierenden Organs, wurde bisher kaum in Betracht gezogen. Diese Methode in ihrer Vollendung, die Transplantation von in vitro behandelten, nicht mehr antigen wirkenden Homotransplantaten, würde allerdings die ideale Lösung der meisten heutigen Schwierigkeiten bringen. Die Verwirklichungsmöglichkeiten einer solchen Idealmethode sind heute zwar noch nicht abzusehen. Aber auch eine nur partielle Verwirklichung könnte für die Klinik einen entscheidenden Vorteil bedeuten. Wenn es damit nur gelänge, die Notwendigkeit der medikamentösen immunsuppressiven Therapie bis zum Abschluß der Wundheilung zu verzögern, wären viele der heute vorhandenen Schwierigkeiten und Gefahrenmomente eliminiert.

Überblick über die potentiell anwendbaren Methoden

Explantation

Eine in vitro-Kultur von Homotransplantaten vor der Transplantation soll ihre Überle-

bensdauer im Wirt verlängern, wie CONWAY²¹ mit Mäusehauttransplantaten, GAILLARD³² mit Parathyreoideafragmenten, SWAEN¹⁰⁵ mit einem Rattenhepatom sowie STONE u. Mitarb.¹⁰⁴ mit Thyreoidea- und Parathyreoideagewebe gefunden haben. Die Kulturdauer betrug dabei mindestens 2 Wochen; Zugabe von Empfängerserum zur Nährlösung soll nach übereinstimmender Angabe zur Erzielung des gewünschten Effektes nicht nötig sein. LUX u. Mitarb.⁶⁷ konnten hingegen mit Nebennierengewebe nur einzelne Erfolge, dafür aber Dauererfolge erzielen, die sie einer zufälligen Histokompatibilität und nicht der Kultur zuschrieben. Nach MANNICK u. Mitarb.⁷⁴ sind während 6 Wochen kultivierte Milzzellen immer noch fähig, gegen ein Zweittransplantat zu immunisieren, was eine persistierende Antigenizität beweist; quantitative Aussagen sind bei dieser Versuchsanordnung allerdings nicht möglich. Für ganze Organe ist aber die in vitro-Kultur aus naheliegenden Gründen ohnehin nicht anwendbar.

Röntgenbestrahlung

Nach Untersuchungen von McKHANN⁸⁴ mit Mäusesarkom- und Mäusmilzzellen soll die Bestrahlung mit 400 r die antigenen Eigenschaften bei geringer Inkompatibilität (H-1- oder H-3-Differenz) zerstören; auf H-2-Antigene hingegen sollen auch 12'800 r keinen Einfluß haben. HASKOVA u. Mitarb.³⁹ bestrahlten Milzzellen mit 15'000 r, konnten aber weder bei H-2- noch bei H-3-Differenz eine Abschwächung der antigenen Eigenschaften intakter Zellen (geprüft mit Absorption von Hämagglutinin) und zellfreier Extrakte (geprüft mit Sensibilisierung für Zweittransplantate) nachweisen. Es liegen keine Mitteilungen über in vitro-Bestrahlung ganzer Organe vor; die wenigen vor Entnahme zwecks Lähmung der immunologischen Kompetenz in situ bestrahlten Lebern und Nieren lassen sich in diesem Zusammenhang nicht verwerten. Weitere Untersuchungen in dieser Richtung erscheinen mangels einer theoretischen Basis nicht sehr aussichtsreich.

Elektrizität

GEMÄHLICH³³ setzte Vollhauttransplantate und Thierschlappen von Kaninchen während ½ bis 10 Minuten einer elektrischen Durchströ-

mung aus (100–400 V, 2–30 mA). Nach Transplantation war ein verlängertes Überleben zu beobachten (16–32 Tage). Der Effekt soll auf reversibler Eiweißdenaturierung beruhen.

Wirtsmilieu

Wenn die Immunreaktion zwischen Wirt und Transplantat durch irgendwelche Maßnahmen vorläufig verhindert wird, kann sich nach mehreren Monaten ein Zustand der Reaktionslosigkeit zwischen Wirt und Transplantat einstellen, der auch nach Wegfall jeglicher Maßnahmen fortbesteht (siehe Kap. 4). Die Natur dieses Effektes ist noch völlig unbekannt; nach einigen Autoren soll jedoch eine Antigenizitätsverminderung mit im Spiele sein. Die zeitlichen Bedingungen verunmöglichen im Moment den Versuch zur Übertragung dieser Konstellation in ein in vitro-System.

Spezifische Manipulation der Antigen synthese

Die Veränderung (nicht Denaturierung!) der transplantateigenen Antigene im Sinne der Angleichung an diejenigen des Empfängers erscheint aus theoretischen Gründen als weitaus am ehesten, wenn nicht überhaupt einzige erfolgversprechende Methode zur Antigenizitätsbeeinflussung. Die genetische Information der Antigenstrukturen ist in der Desoxyribonukleinsäure gespeichert. Eine direkte, spezifische Manipulation der Desoxyribonukleinsäuresynthese kann erst dann in Betracht gezogen werden, wenn die Basensequenz einmal bekannt ist. Der Versuch zur Substitution wirtsspezifischer Desoxyribonukleinsäure anstelle der transplantatspezifischen, oder vor allem wirtsspezifischer Ribonukleinsäure anstelle der spenderspezifischen, erscheint sehr aussichtsreich. Die Nukleinsäurenforschung bedient sich ja seit Jahren der Interferenz von Phagen mit der autochthonen Proteinsynthese. Auf dem gleichen Prinzip beruht die von MANNICK u. Mitarb.⁷⁵ demonstrierte Umwandlung autologer lymphoider Zellen in gegen eigenes Gewebe immunologisch aktive Zellen durch Inkubation in homologer Ribonukleinsäure, und die von GUTTMANN u. Mitarb.³⁵ beschriebene Abstoßung von autologen, während 4 Stunden in homologer Ribonukleinsäure aufbewahrten Hauttransplantaten. KISSLING⁵¹ konnte bereits

mit Viren, also mit unspezifischen Nukleinsäuren, eine Antigenizitätsverminderung fetaler humaner Zellen erreichen. JOLLEY u. Mitarb.⁴⁹ beobachteten nach Inkubation von Kaninchenhauttransplantaten in homologer Ribonukleinsäure eine signifikante Verlängerung der Überlebensdauer (34 ± 18 gegenüber $7,6 \pm 1$ Tagen). Die

Ergebnisse sind zwar nicht völlig schlüssig, da die Empfänger zum Teil zusätzlich mit Ribonukleinsäureinjektionen behandelt waren und da das verwendete Präparat nicht völlig empfinderspezifisch war. Weitere Untersuchungen in dieser Richtung sind aber wirklich erfolgversprechend.

Konservierung von Organtransplantaten

Allgemeine Aspekte

Klinische Bedeutung der Organkonservierung

Für alle hier behandelten Organe, mit Ausnahme der Nieren, ist der frisch verstorbene Mensch vorläufig der einzige in Frage kommende Organspender. Auch bei den Nieren hat der lebende Spender, wie in einem vorangehenden Abschnitt bereits ausgeführt wurde, schon stark an Bedeutung verloren, und er wird in absehbarer Zeit völlig durch den verstorbenen Spender ersetzt werden.

Die Verwendung von Leichenorganen schafft besondere Probleme organisatorischer Natur. Auch in einem großen Spital ist die Zahl der als Spender in Frage kommenden Verstorbenen beschränkt. Geeignete Spender fallen in unregelmäßigen Abständen, in unberechenbaren Zeitpunkten und oft völlig unvorhergesehenweise an. Die sofortige Verwendung des solchermaßen erhältlichen Organs bedingt, daß ein Empfänger in der Nähe und bereits soweit vorbereitet ist, daß er ohne wesentlichen Zeitverlust zur Operation gebracht werden kann. Dies benötigt eine personal- und zeitraubende Organisation, und trotzdem kann ein beträchtlicher Teil der in Frage kommenden Spender nicht berücksichtigt werden.

Eine auch nur einigermaßen rationelle Verwendung geeigneter Leichenorgane bedarf daher der Organkonservierung, die es ermöglicht, solche Organe ohne Rücksicht auf das Bereitstehen eines Empfängers zu entnehmen und sie bis zur Verwendung aufzubewahren. Auch die Durchführung von Histokompatibilitätstests zwischen verstorbenen Spendern und Empfängern ist wegen des beträchtlichen Zeitbedarfes aller dieser Tests an die Möglichkeit zur temporären Aufbewahrung der Transplantate gebunden.

Das Fernziel der Konservierungsforschung ist

die Errichtung von Organbanken, in denen Organtransplantate in genügender Menge und reicher Auswahl bezüglich Blutgruppen, Gewebetypen, Größe usw. jederzeit zur Verfügung stehen. Dieses Ziel kann wahrscheinlich nur mittels Gefrieren von Organen erreicht werden, und davon sind wir momentan noch weit entfernt. Aber auch die zeitlich beschränkte Konservierung, von einem halben bis zu mehreren Tagen, wäre in der Klinik heute schon von großem Wert.

Begriffsbestimmung

Unter Konservierung wird im vorliegenden Zusammenhang die extrakorporale Aufbewahrung verstanden, und zwar in einem vollständig künstlichen System. Ex vivo- (parabiotische) Perfusion, also extrakorporale Perfusion eines Organs durch Anschluß an die Gefäße eines dritten Tieres, hat zwar nützliche Anwendungen in der Funktionsbeurteilung von Organen, fällt aber nicht unter die Definition eines Konservierungsverfahrens.

Die Konservierung bezweckt die Erhaltung der Vitalität eines Organs, genauer gesprochen die Erhaltung der Vitalität eines Organtransplantates in der Zeit zwischen Entnahme und Transplantation. Wenn dieser Zweck erreicht wird, spricht man von erfolgreicher Konservierung.

Konservierung bedeutet Aufbewahrung über eine längere Spanne als nur gerade die für Transplantatentnahme, Transplantatperfusion und Transplantation benötigte Zeit (maximal 3–4 Stunden). Die mit den letztgenannten Maßnahmen zusammenhängenden Vorkehrungen, insbesondere die schon erwähnte routinemäßige Kühlung aller Transplantate, werden deshalb noch nicht zur eigentlichen Konservierung gerechnet. Die organspezifischen Limiten für konstante Erholung nach Ischämie unter normother-

men und hypothermen Bedingungen sind dementsprechend nicht hier, sondern in den entsprechenden Kapiteln des „Speziellen Teils“ angeführt.

Damit ein Konservierungsverfahren einen wirklichen Vorteil bringt, muß die erreichte Aufbewahrung die für die Operation benötigte Zeit deutlich überschreiten; sie muß also mindestens 10 bis 12 Stunden betragen. Dies bedeutet aber, daß ein entsprechendes Verfahren im Experiment bei Berücksichtigung einer Sicherheitsmarge zwischen klinischer und experimenteller Leistungsfähigkeit mindestens über volle 24 Stunden zu testen ist. Im vorliegenden Abschnitt werden deshalb vor allem diejenigen Mitteilungen verwertet, die diesem Kriterium gerecht werden.

Beurteilung von konservierten Organen

Die Konservierung bezweckt, ein Organ im Hinblick auf eine spätere Transplantation vital und funktionsfähig zu erhalten. Die Leistungsfähigkeit eines Konservierungsverfahrens kann daher nur an diesem und keinem anderen Kriterium gemessen werden. Im vorliegenden Abschnitt werden deshalb nur Verfahren besprochen, die sich an diese Forderung halten. In praxi bedeutet dies, daß von erfolgreicher Konservierung erst gesprochen werden kann, wenn das Transplantat nach der Transplantation morphologisch vital bleibt und gewisse Zeichen der Funktion aufweist. Schlüssige Untersuchungen sind frühestens 24 Stunden nach der Transplantation möglich. Auf Grund der Funktion kann differenziert werden. Optimale Konservierung ist erreicht, wenn das Organ fähig ist, den Träger auf die Dauer allein am Leben zu erhalten. Bei Nieren und Lungen bedingt dieser Nachweis die Ausschaltung der Gegenseite.

Die folgenden Tests sind zur Prüfung der Leistungsfähigkeit eines Konservierungsverfahrens *nicht* geeignet:

Prüfung der Organfunktion *während* der Konservierung, z. B. der Urinproduktion einer perfundierten Niere oder der Ammoniumclearance einer perfundierten Leber. Diese Tests dienen eher physiologischen, die Organfunktion betreffenden Studien. Sie sagen über die Leistungsfähigkeit eines Konservierungsverfahrens nichts aus, da eine möglichst starke Drosselung des Organstoffwechsels ja oft erwünscht ist.

Extrakorporale Funktionsprüfung am Ende der Konservierung, mittels normothermer Perfusion. Höchstens ex vivo-Perfusion kann intrakorporale Verhältnisse in bezug auf Perfusionscharakteristika einigermaßen simulieren, ist aber wegen der unvermeidlichen zeitlichen Limitation auch unbefriedigend.

In vitro-Untersuchungen, z. B. Bestimmung des Membranpotentials des Myokards oder der Fermentaktivität eines Leberfragmentes. Diese Tests haben nur bei negativem Ausfall einen Aussagewert.

Histologische Untersuchung am Ende der Konservierung. Lichtmikroskopisch faßbare Veränderungen entwickeln sich außer bei hochgradiger Organschädigung erst innert Stunden nach der Transplantation. Die Elektronenmikroskopie vermag zwar auch frühe Veränderungen zu erfassen, kann aber für die routinemäßige Beurteilung aus naheliegenden Gründen kaum eingesetzt werden.

Das bisher Besprochene galt der Beurteilung der Leistungsfähigkeit eines in experimenteller Entwicklung stehenden Konservierungsverfahrens. Unabhängig davon wäre es in der Klinik von Nutzen, wenn im Einzelfalle der Zustand eines konservierten Organs schon vor der Transplantation rasch und ohne Beschädigung dieses Organs festgestellt werden könnte, da somit von mehreren Transplantaten das am besten erhaltene ausgewählt werden könnte. Experimentelle Resultate lassen vermuten, daß das Gewicht des Transplantates (Gewichtszunahme bedeutet Ödem wegen Energiemangels und Elektrolytverschiebungen) und die Azidität der Konservierungslösung (pH-Abfall bedeutet Diskrepanz zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffzufuhr) in diesem Sinne verwertet werden können und zumindest den Ausschluß schwer geschädigter Transplantate erlauben. So soll z. B. nach Konservierung mit Sauerstoffüberdruck eine Lunge nicht mehr verwendet werden, wenn ihr Gewicht um mehr als 20% zugenommen hat oder das pH unter 7,20 abgesunken ist (vergleiche Gruppen I und II in Abb. 10 und 11). Theoretisch wäre es in der Klinik wohl möglich, konservierte Transplantate wie auch nicht konservierte Leichenorgane von fraglicher Qualität zuerst durch kurzdauernde normotherme Perfusion auf ihre Funktionsfähigkeit hin zu prüfen. Bei Trägern von permanenten a-v-Shunts zwecks

chronischer Hämodialyse (siehe Kap. 10, Unterkapitel C) könnte eine technisch einfache ex vivo-Perfusion durch Anschluß des Nierentransplantates an den Shunt vorgenommen werden. Ob aber die Vorteile einer solchen Untersuchung ihre Nachteile (unterbrochene Perfusion, Normothermie während der Operation, Infektionsgefahr) aufwiegen würden, ist mehr als fraglich.

Konservierungs- und Perfusionsflüssigkeit

Es wurde bereits betont, daß jedes Organ sofort nach Entnahme mit einer blutfreien Lösung hypotherm perfundiert wird. Die Überlegenheit dieser Perfusion über die bloße Heparinisierung oder die Perfusion mit Heparinblut wird gerade bei längerer Konservierung deutlich. Eigene entsprechende Resultate (Anhang I) decken sich mit denjenigen von BLUMENSTOCK u. Mitarb.⁹ sowie HUMPHRIES u. Mitarb.⁴⁵. Im weiteren ist auch für die Dauerperfusion ein erythrozytenfreies Perfusat eventuell von Vorteil, sofern hypotherm perfundiert wird (siehe unten), und schließlich wird bei praktisch jedem Konservierungsverfahren das Organ in eine Flüssigkeit eingetaucht. Bei all diesen Verwendungsarten ist die Zusammensetzung der Flüssigkeit für den Erfolg ausschlaggebend.

Als Basis wird aus verständlichen Überlegungen eine isotone Salzlösung verwendet. Ein in der Elektrolytzusammensetzung dem Serum ähnliches Präparat (vom Typ der Ringer-Laktat-Lösung) ist der reinen Kochsalzlösung nach Untersuchungen von BLOCH u. Mitarb.⁷ sowie eigenen Resultaten (vergleiche Gruppen 4 und 5 sowie 9 und 10 in Anhang I) überlegen. Kaliumfreie Lösungen resultierten in den Untersuchungen von STEINBACH¹⁰³ am Froschmuskel in progredientem Natriumgewinn und Kaliumverlust, wobei letzterer bei Übersteigen von 50% irreversibel wurde. Nach CALKINS¹⁵ ist dieser Verlust unter normothermen Bedingungen bei einer Kaliumkonzentration von 3,7 mval/l in der Konservierungsflüssigkeit noch nachweisbar, während 7,5 mval/l ihn verhindern. Bei intakten Organen ergibt die Zugabe eines hochmolekularen, nicht diffundierbaren Stoffes zur Salzlösung ein geringeres Ödem nach Perfusion (vergleiche Gruppen 2 und 10 in Anhang I) und eine höhere Quote erfolgreicher Konservierungen⁷. Als hochmolekulare Komponente können Serumeiweißfraktionen oder Dextranprä-

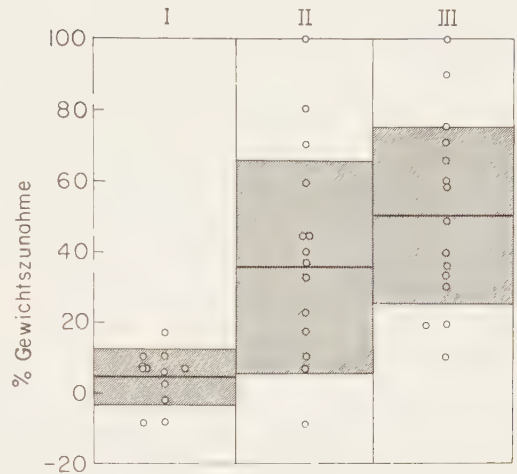


Abb. 10. In vitro-Gewichtsveränderung (Einzelwerte, Mittelwert und Standardabweichung) von Lungenhomotransplantaten während Konservierung mit Hypothermie und Sauerstoffüberdruck.

I: Erfolgreiche Konservierung, Standardlösung.
II: Erfolgreiche Konservierung, Standardlösung.
III: Erfolgreiche Konservierung, verstärkte Lösung.

Unterschied

zwischen I und II hoch signifikant ($p < 0,005$),
zwischen I und III hoch signifikant ($p < 0,001$),
zwischen II und III nicht signifikant ($p > 0,1$).

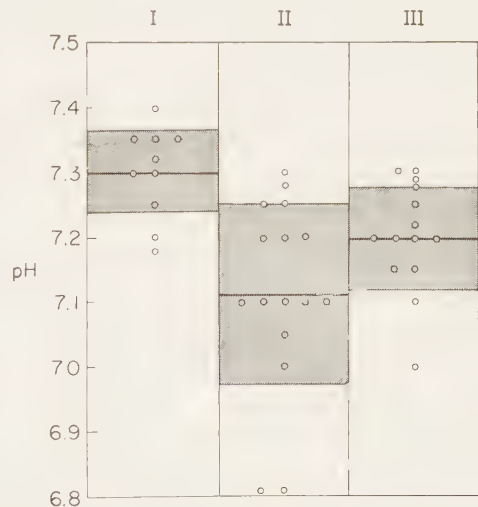


Abb. 11. pH der Konservierungslösung (Einzelwerte, Mittelwert und Standardabweichung) am Ende der Konservierung von Lungenhomotransplantaten mit Hypothermie und Sauerstoffüberdruck.

I: Erfolgreiche Konservierung, Standardlösung.
II: Erfolgreiche Konservierung, Standardlösung.
III: Erfolgreiche Konservierung, verstärkte Lösung.

Unterschied

zwischen I und II hoch signifikant ($p < 0,005$),
zwischen I und III signifikant ($p < 0,01$),
zwischen II und III nicht signifikant ($p > 0,05$).

parate Verwendung finden; im Laboratorium ist aus organisatorischen und finanziellen Gründen, in der Klinik auf Grund immunologischer Überlegungen Dextran vorzuziehen. PEGG u. Mitarb.⁹⁰ bringen zwar die in Experimenten beobachteten Glomerulumläsionen mit dem Dextran in Zusammenhang; sie verwendeten allerdings hyperosmolare Konzentrationen (10 % Dextran, totale Osmolarität bis 600 mmol/l), die Serie zeigte eine hohe unspezifische Komplikationsquote, und bei 3 humanen Transplantaten war ein gleicher Effekt nicht nachweisbar.

Die Zugabe von Glukose als Nährstoff und von Heparin als Antikoagulans bedürfen keiner weiteren Begründung. Prokain und andere Spasmolytika bewirken nach Angaben verschiedener Autoren^{23,45,79} eine bessere und gleichmäßigere Perfusion dank der Verhütung von Vasospasmen. Die Wichtigkeit der Zugabe von Puffern und der Einstellung auf ein pH von 7,4 wurde bereits von BLUMENSTOCK u. Mitarb.⁹ in erfolgreichen Versuchen zur 24stündigen Lungenkonservierung beschrieben, und sie wurde durch ei-

gene Resultate bestätigt (Gruppe 9 in Anhang I). Eine weitere Verschiebung des pH nach der alkalischen Seite (pH 7,5–7,6) durch Erhöhung der Pufferkonzentration ergibt hingegen keine weitere Resultatverbesserung (vergleiche Gruppen II und III in Abb. 10 und 11).

Die Zusammensetzung der in den eigenen Versuchen verwendeten Konservierungs- und Perfusionslösung ist in Tab. 7 dargestellt. Ursprünglich wurde die Stammlösung durch Auflösen von Dextranpulver in einer kommerziell erhältlichen Salz-Glukose-Lösung selbst hergestellt. Die Elektrolytzusammensetzung wich von der in Tab. 7 angegebenen insignifikant ab (mit Ausnahme der bedeutungsvolleren Ersetzung eines Teils der Chloride durch ein anderes Anion). Heute wird eine nach eigenen Vorschriften hergestellte, fertig beziehbare Salz-Glukose-Dextran-Stammlösung verwendet. Heparin, Prokain und Puffer werden wegen der Instabilität der letzteren erst unmittelbar vor Gebrauch der bereits abgekühlten Lösung zugesetzt. Die in Tab. 7 angegebene Bikarbonatmenge ist ein Mit-

Tabelle 7. Standardlösung für Perfusion und Konservierung

Die Zusätze werden der bereits abgekühlten Stammlösung beigelegt. Einstellung auf pH 7,40 bei 4° C mit Glaselektrode (Methrom EA 121 T).

Stammlösung	Natrium	140	mval/l
	Kalium	7	mval/l
	Kalzium	5	mval/l
	Magnesium	3	mval/l
pH (20° C) 5,25–5,50	Chlorid	105	mval/l
Osmolarität 320 mmol/l	Laktat	50	mval/l
Viskosität (20° C) 2,65 cP	Glukose	2	g/l
	Dextran (Mol.-Gew. 40'000)	50	g/l
Zusätze pro Liter Stammlösung	Heparin	50	mg
	TRIS 0,3 N (Tris[hydroxymethyl]-aminomethan)	1,25	ml
	Prokain (5 ml Procainum HCl 10 %)	500	mg
	Bikarbonat (8 ml Na bicarbonicum 5 %)	4,8	mval
Charakteristika der fertigen Lösung	pH (4° C)	7,40	
	Osmolarität	310	mmol/l
	Temperaturkoeffizient k*	0,011	

* Zur Umrechnung des pH im Falle der pH-Bestimmung bei einer von 4° C abweichenden Temperatur (t): $pH_{40} = pH_t + k (t - 4)$

telwert; im Einzelfall wird soviel zugesetzt, wie zur genauen Einstellung auf pH 7,4 nötig ist.

Bei 24- und 48stündiger hypothermer Dauerperfusion der Lunge mit kontinuierlicher Ventilation wurde berechnet, daß der totale Glukoseverbrauch durch die Lunge $220\text{--}\overline{360}\text{--}470$ mg/100 g/Tag betragen hatte, und daß in 3 von 4 Fällen nicht nur sämtliche Glukose der Perfusionsflüssigkeit, sondern auch noch solche aus der umgebenden Flüssigkeit verbraucht worden war. Bei perfusionsloser Konservierung von 5 Lungen mit 3 ata (Atmosphären absolut) O_2 bei $3^\circ C$ für 48 Stunden war ein Absinken des Glukosegehaltes der Konservierungsflüssigkeit von $91\text{--}\overline{101}\text{--}106$ mg% auf $60\text{--}77\text{--}95$ mg% zu beobachten. Die Glukosekonzentration der Standardlösung wurde deshalb erhöht (200 mg% gegenüber 100 mg%), was auch zur Kompensation der durch osmotisch inaktive Zusätze bedingten Verdünnung erwünscht ist. Ein günstiger Effekt noch höherer Glukosezufuhr und ein genereller Vorteil hypertoner Lösungen unter hypothermen Bedingungen können nicht von vorneherein von der Hand gewiesen werden, obwohl 2 Versuche von PEGG u. Mitarb.⁹⁰ mit deutlicher hypertoner Lösung (600 mmol/l) fehlschlagen. Es wurde deshalb eine Flüssigkeit geprüft, die sich von der Standardlösung (Tab. 7) durch höheren Glukosegehalt (5 g%) unterscheidet (entspricht 630 mmol/l). Von 4 hypotherm perfundierten und mit totaler Ischämiezeit von 4 Stunden transplantierten Nieren funktionierten alle sofort, aber nur eine genügend gut, um den Empfänger nach kontralateraler Nephrektomie vorübergehend am Leben zu erhalten (Anhang II, Hund 412: Serumharnstoff vor der kontralateralen Nephrektomie 32 mg%, am 1. postoperativen Tag 82 mg%, bis zum 7. Tag Absinken auf 35 mg%, dann Wiederanstieg bis auf 148 mg% am 11. und 127 mg% am 14. Tag; Kreatinin am letztgenannten Datum 4,6 mg%). Von 6 während 24 Stunden mit Hypothermie und Sauerstoffüberdruck konservierten Nieren zeigte keine eine initiale und nur eine später eine vorübergehende Funktion (Anhang II). Die in diesen Experimenten geprüfte Hyperosmolarität scheint also zumindest bei den verwendeten Temperaturen keinen günstigen Effekt auszuüben.

Konservierungsprinzipien

Hypothermie

Die Hypothermie bewirkt eine Drosselung sämtlicher Stoffwechselvorgänge mit Verminderung des Sauerstoffbedarfs und Herabsetzung der Produktion von Stoffwechselschlacken. Bei Organkonservierung *verlängert* daher die Hypothermie die *Ischämietoleranz*. In erster Annäherung kann angenommen werden, daß von der Drosselung sämtliche Stoffwechselfunktionen gleichmäßig betroffen sind. Von dieser Regel abweichende Resultate sind häufiger durch fehlerhafte Technik (vor allem Beschränkung auf das Problem der Sauerstoffzufuhr unter Vernachlässigung der Nahrungszufuhr und Schlackenabfuhr) als durch Kälte dissoziation der verschiedenen Stoffwechselfunktionen verursacht. In zweiter Linie müssen Dissoziationsphänomene und veränderte Gleichgewichtsverhältnisse im Auge behalten werden, obwohl ihre Rolle noch ganz unklar ist. Verschiedentlich wurde unter Hypothermie ein Kaliumverlust beschrieben, der nach CALKINS u. Mitarb.¹⁵ durch starke Verminderung des Einstromens in die Zelle bei gleichbleibendem Abfluß bedingt sein soll; dieser Mechanismus läßt an ein Versagen der Kaliumpumpe (wegen Energiemangels?) denken. Als andere Ursache eines scheinbar kältebedingten Kaliumverlustes kommt die anoxiebedingte Erhöhung der Membranpermeabilität in Frage (mit erhöhtem Abfluß). In eigenen Versuchen mit 48stündiger Aufbewahrung von 5 Lungen bei 3 ata O_2 und $3^\circ C$ war keine signifikante Veränderung des Kaliumgehaltes ($5,1\text{--}\overline{5,8}\text{--}5,9$ mval/l vor, $6,0\text{--}\overline{6,2}\text{--}6,4$ mval/l nach der Konservierung) und des Natriumgehaltes ($136,5\text{--}\overline{137,5}\text{--}138,0$ mval/l vor, $135,5\text{--}\overline{138,4}\text{--}142,0$ mval/l nach der Konservierung) der Konservierungsflüssigkeit nachweisbar, was allerdings Verschiebungen im Organ selbst nicht ausschließt.

Die Leistungsfähigkeit der Hypothermie variiert mit ihrem Grade. Der O_2 -Verbrauch des Gewebes nimmt mit fallender Temperatur exponentiell ab. Das Ausmaß dieser Abnahme wird als Temperaturkoeffizient Q_{10} angegeben. Q_{10} ist der Koeffizient von O_2 -Verbrauch bei einer bestimmten Temperatur über dem O_2 -Verbrauch bei einer um $10^\circ C$ niedrigeren Temperatur. HORVATH u. Mitarb.⁴² fanden für den ganzen Körper einen Q_{10} von 2,3, FUHRMAN³¹ für Nie-

ren, Leber, Herz, Hirn, Muskulatur und Haut einen solchen zwischen 2 und 3. Aus FUHRMANS Angaben für die Leber (Abfall des Q_{O_2} von 3,0 auf 0,24 zwischen 37°C und 5°C) läßt sich ein Q_{10} von 2,3 berechnen. Für den Kaliumaustausch zwischen Muskelzelle und extrazellulärer Flüssigkeit kann aus den Angaben von ERNST²⁸ ein zwischen 1,0 und 2,0 liegender Q_{10} , also eine ziemlich gute Übereinstimmung, berechnet werden.

Als Konservierungsverfahren kann die Hypothermie drei Formen annehmen: einfache Hypothermie (Abkühlung auf Temperaturen knapp oberhalb 0°C), Unterkühlung (Abkühlung unter 0°C ohne Gefrieren) und Gefrieren. Während Unterkühlen eine starke Stoffwechselreduktion und Tiefgefrieren einen praktisch totalen Stoffwechselstillstand bewirkt, was beide zu selbständigen Konservierungsverfahren stempelt, ist der Effekt der einfachen Hypothermie, obwohl beträchtlich, für tatsächliche Konservierung doch ungenügend. Die einfache Hypothermie eignet sich aber außerordentlich gut zur Kombination mit anderen Konservierungsprinzipien, und sie ist deshalb integraler Bestandteil aller wichtigen Konservierungsmethoden.

Sauerstoffüberdruck

Überdruck vermehrt die Energie und damit die Schnelligkeit molekularer Teilchen. Diffusionsvorgänge, im Falle eines konservierten Organs also die Diffusion von Sauerstoff ins Gewebe hinein und von Kohlendioxyd aus dem Gewebe heraus, gehen daher unter Überdruck schneller vor sich. Da die relative Zahl diffundierender Partikel sich zum Partialdruck des betreffenden Gases proportional verhält, wird der Effekt durch die Verwendung reinen Sauerstoffes verstärkt. Bei Organkonservierung *verhindert* daher Sauerstoffüberdruck die *Anoxie* des in seinem Wirkungsbereiche liegenden Gewebes. WARBURG¹¹¹ berechnete die maximale Gewebedicke, die durch Diffusion allein mit genügend Sauerstoff versorgt werden kann, als

$$d' = \sqrt{8 c_0 \frac{D'}{A}}$$

wobei

d' = Grenzschichtdicke = Dicke des adäquat mit Sauerstoff versorgten Gewebes (in cm),

- c_0 = Konzentration des Sauerstoffes an der Gewebeoberfläche (in atm),
- D' = Permeationskoeffizient des betreffenden Gewebes für Sauerstoff bei bestimmter Temperatur, und
- A = Sauerstoffverbrauch des Gewebes pro Volumen pro Zeiteinheit ($\text{cm}^3 \text{O}_2/\text{cm}^3 \times \text{min}$).

Die Permeationskoeffizienten D' für Muskulatur ($1,40 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{min} \times \text{atm}$) und für Bindegewebe ($1,15 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{min} \times \text{atm}$) sind aus den Untersuchungen von KROGH⁵³, Mittelwerte für A ($= Q_{O_2}$) für Myokard und Lungen ($4,20$ resp. $6,00 \text{ mm}^3/\text{mg} \times \text{Std.}$) aus den Arbeiten von BARKER (zit. ALTMAN¹), BURDETTE¹³, LASER⁶¹ sowie SIMON u. Mitarb.⁹⁹ bekannt. Bei Annahme eines D' von $1,65 \times 10^{-5}$ für Lungen läßt sich berechnen, daß bei 37°C die mittels Diffusion mit genügend Sauerstoff versorgte Gewebedicke bei atmosphärischen Verhältnissen für Herz und Lungen nur $0,37$ resp. $0,35 \text{ mm}$ und bei 3 ata (Atmosphären absolut) O_2 nur $1,43$ resp. $1,36 \text{ mm}$ beträgt (Berechnung: Anhang III). Sauerstoffüberdruck ist also bei Normothermie nicht fähig, zur Versorgung eines konservierten Organs fühlbar beizutragen. Dazu braucht es die Kombination mit einem zweiten Prinzip, dauernder Perfusion oder Hypothermie. Die kältebedingte Verlangsamung der Diffusion ist geringer als die kältebedingte Stoffwechselhemmung. Unter Berücksichtigung des von KROGH⁵³ angegebenen Temperatureinflusses auf D' (Herabsetzung um 33% für 33°) und der Reduktion von A (Q_{O_2}) durch einen Q_{10} von $2,30$ (Residualmetabolismus bei 4°C $7,7\%$, für praktische Bedürfnisse 8%) läßt sich berechnen, daß bei 4°C die Dicke des durch Diffusion versorgten Gewebes bei 3 ata rund 4 mm (Herz $4,3 \text{ mm}$, Lunge $4,1 \text{ mm}$) und bei 8 ata O_2 rund 7 mm (Herz $7,0 \text{ mm}$, Lunge $6,7 \text{ mm}$) beträgt (Berechnung: Anhang III). Dies bedeutet, daß bei dünnwandigen Organen wie dem Dünndarm alle Wandschichten, bei Herz und Lungen die meisten Schichten und bei Nieren eine beträchtliche dicke äußere Schicht mit genügend Sauerstoff versorgt wird.

Die Leistungsfähigkeit des Verfahrens hängt also hauptsächlich von der Organdicke und dem Druck ab. Der wichtigste limitierende Faktor ist wahrscheinlich die mangelhafte Erneuerung des Gefäßinhaltes. Aber auch der Druck kann

nicht beliebig gesteigert werden, da eine organspezifische Empfindlichkeit für Sauerstoffüberdruck als weiterer limitierender Faktor hinzutritt. Das Optimum liegt für Herzen wahrscheinlich im Bereiche von 8 ata, für Lungen eher in der Nähe von 3 ata (Tab. 9). Nieren ertragen bis zu 30 ata ohne Verschlechterung des Konservierungsergebnisses⁵⁵. Es ist nicht genau bekannt, durch welchen Mechanismus ein zu hoher Druck Schaden ausübt. Mechanische Effekte sind trotz Dekompressionszeiten von 20 bis 30 Minuten nicht ausgeschlossen. Auch Sauerstofftoxizität muß in Betracht gezogen werden, obwohl sie eventuell zum Teil auch für die günstigen Effekte verantwortlich ist. Genauere Aussagen werden erst möglich sein, wenn Apparaturen zur Messung der Gewebesauerstoffspannung zur Verfügung stehen.

Dauerperfusion

Dauernde Perfusion erfüllt im Idealfall die gleichen Zwecke wie die Durchblutung: kontinuierlichen, genügenden Nachschub von Sauerstoff und Nahrung sowie kontinuierlichen Abtransport von Kohlendioxyd und anderen Stoffwechselprodukten. Man kann also sagen, daß bei Organkonservierung die Perfusion die *Ischämie kompensiert*. Dieser Effekt ergibt bei Hypothermie einige weitere Argumente gegen die schon erwähnten, sogenannten kältebedingten Kaliumverluste. Während perfusionslos hypotherm konservierte Muskulatur Kaliumverluste aufwies, war bei hypothermer Perfusion von Extremitäten⁹² und Herzen¹⁰⁸ kein solcher Verlust nachweisbar. Die wichtigsten Parameter eines jeden Perfusionssystems sind Größe (ml/g Gewebe/min) und Charakteristika (pulsierend oder pulslos) des Flusses, Druck auf der arteriellen und Druck auf der venösen Seite sowie Betriebstemperatur. Die wichtigsten Bestandteile des Systems sind die Perfusionsflüssigkeit, die Pumpe und der Oxygenator. Für den Oxygenator gelten die Ausführungen im Unterkapitel 10 A, für die Pumpe diejenigen im Unterkapitel 10 B. Die Flüssigkeit hat unter allen Umständen eine serumähnliche Elektrolytzusammensetzung und eine hochmolekulare Komponente aufzuweisen. Ob Blut, verdünntes Blut oder eine erythrozytenfreie Lösung verwendet wird, hängt hingegen weitgehend von der Temperatur ab.

Die Leistungsfähigkeit der Perfusion ist praktisch noch stark beschränkt, besonders in zeitlicher Hinsicht. Es ist nicht eine inhärente Begrenzung des Prinzips wie bei einfacher Hypothermie oder bei Sauerstoffüberdruck, sondern eine Folge ungenügenden Verstehens physiologischer Vorgänge und ungenügender Techniken. Wenn normotherm mit Blut perfundiert wird, treten die gleichen Schwierigkeiten auf wie bei der Perfusion des ganzen Körpers mit extrakorporaler Zirkulation oder künstlichen Herzen (Kap. 10): akute und chronische Erythrozytenzerstörung und ungenügende periphere Durchblutung. Während der erste Faktor in vitro durch Ersatz des geschädigten Blutes wohl ausgeglichen werden könnte, ist das Phänomen der bei isolierten Organen mit progredientem Druckanstieg einhergehenden Insuffizienz der peripheren Durchblutung noch ungeklärt und damit unbeeinflussbar.

Da sich die limitierenden Faktoren im normothermen System wegen der dabei nötigen hohen Durchflußmengen am stärksten bemerkbar machen, wird die Perfusion oft mit einem anderen Prinzip, am häufigsten mit Hypothermie, kombiniert. Dies erlaubt auch die Verwendung erythrozytenarmer oder -freier Flüssigkeiten, was die pumpenbedingte Blutschädigung als Komplikation eliminiert.

Zwei grundsätzliche Abweichungen von der bisher besprochenen Perfusionstechnik verdienen Erwähnung, obwohl sie sich zur Vornahme langdauernder Konservierung nicht eignen. Erstens kann die mechanische Pumpe im Experiment durch das Herz des Organspenders ersetzt werden. Bereits CARREL¹⁶ bediente sich bei seinen ersten in vitro-Organperfusionen dieser Methode. ROBICSEK u. Mitarb.⁹⁴ haben eine über 11-stündige koordinierte Aktion des zusammen mit der Lunge exstirpierten Herzens erzielen können. Auf die Dauer schafft diese Pumpe aber mehr Probleme als sie löst. Die zweite Variante betrifft den Ersatz der Perfusionsflüssigkeit durch gasförmigen Sauerstoff. BLALOCK u. Mitarb.^{95,106} beschrieben die in vitro-Perfusion normothermer Herzen mit 95 % O₂ + 5 % CO₂ (Druck 80–120 mm Hg, Flow 300–1000 ml/min), was ein Fortbestehen der Herztätigkeit für 2½ bis 8 Stunden zur Folge hatte. Die entsprechende in vivo-Behandlung von Nieren (Druck 80–100 mm Hg, Flow 150 ml/min) er-

laubte Erholung und spätere kontralaterale Nephrektomie nach 2stündiger Ischämie.

Beatmung der Lungen

Bei der Lunge als einzigem Organ kann die Beatmung als zusätzliches Konservierungsprinzip zur Anwendung kommen. Beatmung während der Konservierung *verhindert Anoxie* und Hyperkapnie. Letzteres manifestierte sich in 3 von 10 Versuchen in Form einer Verschiebung des pH der Konservierungsflüssigkeit nach der alkalischen Seite (Anhang V). Verwendung eines Respirators mit kontrollierbarem Atemvolumen und nicht nur kontrollierbarem end-inspiratorischem Druck ist wesentlich, da der Luftwegwiderstand im Verlaufe der Beatmung zunimmt. Ob *in vitro* ebenso wie *in vivo*⁶⁶ ein Sauerstoff-Kohlensäure-Gemisch dem reinen Sauerstoff oder dem Sauerstoff-Luft-Gemisch überlegen ist, wurde bisher noch nie gezielt untersucht.

Die Leistungsfähigkeit der Dauerbeatmung ist beschränkt. *In vivo* erlaubt sie zwar Erholung und primäres Funktionieren von 3 Stunden lang abgeklemmten Lungen⁶⁶; Fehlen von Nahrungszufuhr und Schlackenabfuhr verhindern jedoch die Anwendung als alleiniges Konservierungsprinzip. Die Unmöglichkeit, die Lunge *in vitro* so aufzuhängen, daß eine wirklich gleichmäßige Ventilation zustande kommt, ist ein weiterer limitierender Faktor. Wegen der geringen Leistungsfähigkeit muß die Beatmung mit anderen Konservierungsprinzipien kombiniert werden. Bei hypothermer Dauerperfusion erwies sich gleichzeitige Beatmung nach 24 Stunden nicht als wesentlich, da Perfusion mit oder ohne Beatmung in 4 Fällen zum Erfolg führte, während einfache Hypothermie mit Beatmung bei zwei Lungen erfolglos war. Nach 48 Stunden hingegen war die Beatmung für den Erfolg unerlässlich (Tab. 10, Anhang V). BLUMENSTOCK u. Mitarb.⁹ erzielten durch Hypothermie und Beatmung ebenfalls keinen durchschlagenden Erfolg; nur 4 von 6 Lungen blieben nach 24 Stunden vital.

Stoffwechselhemmende Medikamente

Reversible, medikamentöse Hemmung von Fermenten und somit medikamentöse Verlangsamung des Stoffwechsels wäre eine wichtige

Hilfe bei der Organkonservierung. Fermente sind zwar für die Stoffwechselreaktionen nicht unentbehrlich; alle Reaktionen können unkatalysiert, wenn auch in viel langsamerer Weise, vor sich gehen. Eine vollständige, reversible Blockierung aller Fermente würde aber trotzdem eine sehr beträchtliche Verlängerung der *in vitro*-Aufbewahrung erlauben; die Realisierungsmöglichkeiten dieses Zieles sind aber noch nicht abzusehen. Vorläufig gilt es, nach Medikamenten zu suchen, die allein zwar einen ungenügenden Effekt haben, die aber andere Konservierungsprinzipien ergänzen könnten.

Nach verschiedenen Mitteilungen der Literatur haben Phenothiazine (darunter Chlorpromazin und Phenergan) eine hemmende Wirkung auf Atmungsfermente, eine konservierende Wirkung auf die Lysosomen und eine permeabilitätshemmende Wirkung auf die Zellmembranen. MAISIN⁷⁰ untersuchte deshalb den Einfluß von Phenergan (0,1 ‰) auf die Erhaltung der histologischen Struktur *in vitro* aufbewahrter Organfragmente. Bei einigen Geweben, z. B. bei der Leber, war ein deutlicher konservierender (fixierender?) Effekt zu sehen. EYAL u. Mitarb.²⁹ prüften die Eignung von Chlorpromazin als Adjuvans zu Hypothermie mit und ohne Sauerstoffüberdruck. Sie fanden eine Verbesserung der Konservierungsqualität im Falle des Dünndarms, hingegen keine Verlängerung. Spätere Experimente mit Herzen müssen als inkonklusiv, solche mit Nieren als erfolglos beurteilt werden. Auch bei Lungen ist kein positiver Effekt nachweisbar (vergleiche Gruppen 2 und 3 sowie 4 und 5 in Anhang IV). Es ist also fraglich, ob die *in vitro* beobachteten Effekte sich im Sinne einer größeren Ischämietoleranz auswirken.

Praktische Konservierungsmethoden

Einfache Hypothermie

Technik: Das perfundierte und bereits partiell abgekühlte Organ wird in ca. 1 Liter kühle (4° C) Konservierungsflüssigkeit eingetaucht. Die Lunge taucht nicht unter; sie wird daher mit feiner feuchter Gaze bedeckt. Der Behälter wird zugedeckt und bei ungefähr 4° C aufbewahrt. Er kann zu diesem Zweck in einen Kühlschrank oder in ein thermostatisch reguliertes Kühlbad gestellt werden; auch eine gut isolierte, eisge-

füllte Truhe hält die Temperatur über Tage konstant.

Resultate: Die einfache Hypothermie erlaubt bei keinem Organ 24stündige Aufbewahrung mit konstantem Erfolg. Die besten Resultate scheint die Lunge zu geben; die Beurteilung des Verhaltens dieser Lungen ist aber dadurch erschwert, daß aus technisch-praktischen Gründen nur Homotransplantate konserviert werden. In den eigenen Versuchen blieben 3 von 8 mit einfacher Hypothermie konservierten linken Lungen vital; die Beurteilung stützt sich auf Funktionsstudien und histologische Untersuchungen 2 bis 6 Tage nach der Transplantation (Anhang IV, Gruppen 2 und 3). Zwei weitere, zusätzlich dauernd beatmete Lungen überlebten das Verfahren nicht (Anhang V, Gruppe 2). Geschädigte Lungen zeigen zuerst ein hämorrhagisches Ödem und später eine hämorrhagische Nekrose (Kap. 12); die Nekrose braucht aber nicht den Tod des Trägers nach sich zu ziehen. BÜCHERL u. Mitarb.^{11,12} beobachteten überhaupt keine Erhöhung der Mortalität durch Verwendung hypotherm konservierter Transplantate, obwohl spätere Untersuchungen ergaben, daß trotz röntgenologisch scheinbar guter Belüftung viele Lungen nicht überlebt hatten. Die mit den eigenen Befunden gut übereinstimmenden Resultate von BLUMENSTOCK u. Mitarb.⁹, nämlich 4 Erfolge von 6 Versuchen nach 24stündiger Konservierung mit Hypothermie und Beatmung, wurden bereits erwähnt. HARDY u. Mitarb.³⁸ erzielten bei Replantation nach 24stündiger hypothermer Aufbewahrung gar nur einen einzigen Erfolg. Die Herzkonservierung mit einfacher Hypothermie war in den Händen der meisten Forscher⁸ erfolglos. Eine Ausnahme macht JIN⁴⁸, der nach 9 von 19 für 24 bis 30 Stunden dauernden Konservierungsverfahren eine gute reguläre Herzaktion wiederherstellen konnte. 48stündige Konservierung war immer erfolglos. Das gleiche gilt für den Dünndarm nach 24 Stunden^{29,71}. Auch die Berichte über entsprechende Nierenkonservierung lauten zum Teil völlig negativ^{73,97}. SIMSO u. Mitarb.¹⁰⁰ beschrieben einen einzigen Erfolg nach 22½stündiger Konservierung von Paviannieren; der Träger entwickelte nach kontralateraler Nephrektomie aber eine Hypertonie. In LAPCHINSKY'S⁵⁶ etwas ungenauem Bericht über 52 Nierentransplantate figurieren 8 Hunde, die trotz kontralateraler Nephrektomie minde-

stens 3 Jahre überlebten, 3 davon waren Träger von 24 bis 25 Stunden lang hypotherm konservierten Transplantaten. CUKIER u. Mitarb.²² erzielten einen einzigen ähnlichen Erfolg bei 11 Versuchen von 23- bis 27stündiger Konservierung, und sie betonen die Überlegenheit der initialen kalten Perfusion mit einer erythrozytenfreien Lösung über die bloße Oberflächenkühlung. Die initiale Perfusion mit kaltem Heparinblut führte zu 2 Erfolgen bei 5 Versuchen von PEGG u. Mitarb.⁹⁰. Bei allen diesen erwähnten Erfolgen wurde die kontralaterale Nephrektomie erst eine gewisse Zeit nach der Transplantation vorgenommen.

Unterkühlung

Technik: Eine erste Methode bedient sich chemischer Substanzen, um den Gefrierpunkt des Gewebes (normal $-0,56^{\circ}\text{C}$) herabzusetzen. Am häufigsten werden dazu Glyzerol, Dimethylsulfoxyd (DMSO) oder Chloroform verwendet. Diese Mittel, besonders das Glyzerol, wirken bei Normothermie toxisch. Das Transplantat wird daher wie gewohnt mit 4°C kalter Lösung ausgewaschen. Nach 5 Minuten wird das Gefrierschutzmittel bis zu einer Konzentration von ca. 10 % zugegeben. Nach weiteren 5 Minuten wird eine unterkühlte Lösung mit der definitiven Konzentration (Glyzerol: 20 oder 30 %; DMSO 15 %; Chloroform: gesättigt) für die weitere Perfusion und als Bad für das Transplantat verwendet. Nach weiteren 10 (DMSO) oder 20 (Glyzerol) Minuten wird die Perfusion beendet, der Behälter verschlossen und auf -8°C abgekühlt. Vor der Transplantation muß der gleiche Vorgang in umgekehrter Reihenfolge wiederholt, d. h. das Gefrierschutzmittel muß bei niedrigen Temperaturen langsam ausgewaschen werden.

Die zweite Methode verhindert das Gefrieren durch partielle Dehydratation. Um letztere bereits bei tiefer Temperatur durchführen zu können, wird eines der erwähnten chemischen Schutzmittel mitverwendet. Das Transplantat wird wie oben beschrieben perfundiert und mit der entsprechenden Substanz gesättigt, dann wird es in eine kalte Vakuumkammer verbracht und bis zum Entzug der gewünschten Flüssigkeitsmenge einem Unterdruck ausgesetzt. Das Organ hat auf einer Waage zu liegen; die Kontrolle erfolgt durch Gewichtsregistrierung. Es

werden 15 bis 55% des ursprünglichen Gewichts entzogen. Die Dehydratation muß langsam erfolgen (weniger als 10% pro Stunde). Anschließend wird das Organ in kalte (-8°C) Glycerol- oder DMSO-Lösung gelegt. Am Schluß wird durch Perfusion sehr langsam wieder rehydratisiert.

Die dritte Methode bedient sich eines sehr hohen Druckes zur Verhinderung der Eisbildung. 9'100 atm senken den Gefrierpunkt des Wassers auf -8°C . Das Organ kann in einen Stahlzylinder eingeschlossen werden⁴⁷; beim Abkühlen verhindert der starre Zylinder eine Expansion und verunmöglicht somit die Eisbildung, was einen entsprechenden Druckanstieg zur Folge hat. Andererseits kann auch der Zylinder zuerst mit einer Pumpe unter Druck gesetzt und erst dann gekühlt werden⁹³.

Resultate: DESHPANDE u. Mitarb.²⁴ konnten mit 15% Dimethylsulfoxyd (DMSO) 9 von 16 Nieren erfolgreich aufbewahren (8 Std., -6°C); 5 der 6 Versager waren technisch bedingt. ROBERTSON u. Mitarb.⁹³ erzielten mit 15% DMSO oder 1:3-Mischung DMSO-Dimethylsulfon (-7°C) erfolgreiche Konservierung von Herzen für 18 bis 20 und zweimal für 28 bis 30 Stunden mit mehrstündiger regulärer Aktion nach der Transplantation, während -10°C in Fibrillation und -12°C im Gefrieren des Herzens endete. Dehydratation von Herzen resultierte in Versuchen von BARSAMIAN u. Mitarb.⁵ in 7 Erfolgen von 15 Versuchen; höchster tolerierter Dehydratationsgrad war 56%, längste tolerierte Konservierungszeit 20 Stunden. Dehydratation um 22 bis 27% und anschließende Immersion in Glycerol (70%) ergab zwei Erfolge (8 Std., -8°C). BROWN u. Mitarb.¹⁰ dehydrierten Lebern bei 2°C um 15% und konservierten sie durch Immersion in Glycerol oder DMSO (-6°C) für einen oder mehrere Tage. Nach heterotoper Transplantation ergaben in vitro-Tests bis zum 4. Tag eine gewisse Vitalität. Nach ROBERTSON u. Mitarb.⁹³ ist das Maximum des von Herzen ertragenen Druckes zeitabhängig; es beträgt bei 4°C 1'100 atm für 30 Minuten, 660 atm für 90 Minuten, 330 atm für 4 bis 5 Stunden und 200 atm für 10 Stunden. Für Konservierung sind also Druckwerte von 130 bis 200 atm tragbar, was aber einer Gefrierpunktserniedrigung von nur 1 bis 2°C entspricht. ROBERTSON u. Mitarb. erzielten dementsprechend mit einem Druck

von 130 atm und bei einer Temperatur zwischen -1° und -2°C konstant gute 20- bis 24stündige Konservierung; Verdoppelung des Druckes ergab schlechtere Resultate. Die durch Unterkühlung unter hohem Druck zu erzielenden Vorteile scheinen also den großen apparativen Aufwand nicht zu belohnen.

Gefrieren

Technik: Die wichtigsten beim Gefrieren zu beobachtenden Phänomene sind die letale Wirkung zu rascher Abkühlung auf -15°C („thermal Shock“), die letale Wirkung zu langsamer Kühlung zwischen -15° und -45°C , die günstige Wirkung der Zugabe eines chemischen Schutzmittels (Glycerol, Dimethylsulfoxyd, Chloroform, Dextran, Polyglykol, Polyäthylenoxyd, Polyvinylpyrrolidin), die nur unvollständige Stoffwechsellarretierung durch Temperaturen von -60° bis -90°C und die Wünschbarkeit möglichst raschen Auftauens. Alle diese Maßnahmen dienen der Verhinderung intrazellulärer Eisbildung, die nach MAZUR^{81,82} die Ursache irreversibler Gefrierschäden ist; ältere Theorien, wie Zerquetschung der Zellen durch extrazelluläre Eiskristalle, Zerstörung durch osmotische Kräfte infolge veränderten Gleichgewichts oder Abtötung durch Elektrolytkonzentration vermögen nicht alle Phänomene zu erklären. Zellen und kleinere Zellgruppen werden daher abgekühlt, bei 4°C mit einem der erwähnten Schutzmittel gesättigt, dann langsam auf -15°C abgekühlt (1° pro min), dann sehr rasch tiefgefroren (durch Eintauchen in flüssigen Stickstoff) und bei der Temperatur des flüssigen Stickstoffs (-196°C) aufbewahrt. Zum Auftauen werden sie in ein lauwarmes Wasserbad verbracht und dort vor der völligen Erwärmung ausgewaschen.

Das Gefrieren ganzer Organe hätte nach dem gleichen Schema zu erfolgen. Der komplizierte Aufbau dieser Organe, die besondere Anfälligkeit der Gefäße für Gefrierschäden, und vor allem die Dicke der Organe haben bisher jeden Erfolg vereitelt, da mit keiner der heute bekannten Methoden ein genügend rasches und vor allem ein genügend gleichmäßiges Gefrieren möglich ist. Meistens werden die Organe in flüssigen Stickstoff eingetaucht. SCHIMMEL u. Mitarb.⁹⁶ perfundierten die Organe mit flüssigem Stickstoff, was keine technischen Schwierigkeiten bot; die Zeit zur Erreichung von -170°C im

Organinnern betrug aber trotzdem 20 bis 40 Minuten bei Ratten- und 40 bis 80 Minuten bei Hundenieren. Die Perfusion des Gefäßbaumes von Hundenieren mit gasförmigem, in flüssigem N_2 gekühltem Helium resultierte in Versuchen von JACOB u. Mitarb.⁴⁶ nach $2\frac{1}{2}$ Stunden in einer Gewebetemperatur von $-180^\circ C$.

Das rasche Auftauen und ganz besonders das gleichmäßige Auftauen stellt die viel schwierigeren Probleme als das Gefrieren; die meisten irreversiblen Schäden entstehen heute beim Auftauen. Wärmeleitung (Konduktion) durch Eintauchen in ein warmes Bad ist völlig ungenügend, da dabei die bereits aufgetaute äußere Schicht den Kern wirkungsvoll isoliert. Induktion ist ineffektlos, da gefrorenes Gewebe diese Energie nicht absorbiert. Mikrowellen sind ebenfalls ungeeignet, da ein Großteil der Energie von der zuerst aufgetauten äußeren Schicht absorbiert wird. Kurzwellendiathermie (27 Megazyklen, 440 Watt) ergibt bessere Resultate⁶²; es darf aber nicht schneller als $10^\circ C$ pro Minute erwärmt werden, da sonst einzelne Partien überheizt werden. Die Kontrolle des Erwärmungsprozesses ist schwierig, da um die Meßdrähte herum regelmäßig Überwärmung auftritt. Perfusion des dank vorangehender kalter Gasperfusion offenen Gefäßbaumes mit warmem Gas ergibt gleichmäßigeres, aber immer noch eher langsames Auftauen: 90 Minuten für ein 150 g schweres, $-50^\circ C$ kaltes Herz⁵⁰. Die Verzögerung des Erwärmungsprozesses vor Erreichung des Auftaupunktes kann wenigstens im Falle von kleinen Zellverbänden durch hohen Druck (2'400 atm) verhindert werden¹⁰⁷; eine Anwendung dieses Prinzips auf ganze Organe ist bisher nicht beschrieben.

Resultate: Suspensionen einzelner Zellen, wie Erythrozyten oder Spermatozoen, und kleinere Gewebestücke, wie Hundehaut, Mäusethymus oder Rattenovarien, können ohne Vitalitätsverlust gefroren, während Monaten aufbewahrt und dann wieder aufgetaut werden. Versuche mit größeren Organen hingegen schlugen bisher ausnahmslos fehl. CONNAUGHTON u. Mitarb.²⁰ beobachteten bei einem von 3 chloroformbehandelten und für 30 Minuten bei $-20^\circ C$ gefrorenen Herzen gute, aber nur vorübergehende Kontraktionen; nach 20 Stunden bei -20° oder $-70^\circ C$ fehlte jegliche Aktivität. Letzteres gilt auch für die von BARSAMIAN u. Mitarb.⁵ gefro-

renen, glyzerolisierten Herzen (20 min bis 72 Std.; -2° bis $-272^\circ C$). BLOCH u. Mitarb.⁷ prüften verschiedene Stärkegrade von DMSO (6–15%) in verschiedenen Basislösungen (NaCl, Blutsalze, Dextran) bei insgesamt 55 gefrorenen und transplantierten Nieren, Milzen und Dünndärmen (1 bis 3 Wochen, $-79^\circ C$). Nur vereinzelte Milzen zeigten noch eine Woche nach Transplantation gewisse vitale Partien in der Biopsie. Auch nach den Resultaten von BARNER⁴ scheint die Milz das Gefrieren am ehesten zu vertragen: 8 von 29 DMSO-behandelten und gefrorenen Milzen (24 bis 120 Std., $-60^\circ C$) zeigten 7 bis 42 Tage nach der Transplantation zwar eine Schrumpfung und Fibrose der roten Pulpa, aber eine gute Erhaltung der lymphoiden Elemente. JACOB u. Mitarb.⁴⁶ beobachteten nach Gefrieren von Nieren mit Heliumperfusion eine 2stündige, SCHIMMEL u. Mitarb.⁹⁶ nach Stickstoffperfusion eine $\frac{1}{2}$ stündige, gestörte glomeruläre Filtration, die rasch von Thrombose gefolgt war. Durch Diathermie-Erwärmung konnten LEHR u. Mitarb.⁶² die irreversible Schädigung auf Gefäße und Tubuli reduzieren. BUSH u. Mitarb.¹⁴ beschrieben schließlich das Überleben von Rattennieren nach in vivo-Gefrieren während 15 Sekunden. Die Zeitverhältnisse und die präsentierten histologischen Aufnahmen lassen aber annehmen, daß nur der Kortex gefroren wurde.

Sauerstoffüberdruck und Hypothermie

Technik: Das Transplantat wird nach Entnahme routinemäßig gespült. Anschließend wird es in der Überdruckkammer in ca. einen Liter vorgekühlte Konservierungsflüssigkeit eingetaucht. Die Kammer wird mit reinem Sauerstoff unter Druck gesetzt (am häufigsten 3, 8 oder 15 ata = Atmosphären absolut) und bei $4^\circ C$ aufbewahrt. Die verschiedenen Möglichkeiten zur Konstanthaltung der Temperatur wurden bereits im Abschnitt über die einfache Hypothermie besprochen. Der Behälter wird erst unmittelbar vor der Transplantation langsam dekomprimiert (15 min pro 3 ata).

Als Druckkammer kann irgendein druckfester Behälter Verwendung finden; für Überdruck von wenigen Atmosphären erfüllt auch ein Dampfkochtopf den Zweck vollkommen. Wenn nicht der ganze Topf sterilisierbar ist, wird ein offener Glasbehälter zur Organaufnahme in ihn hineingestellt. Für höhere Beanspruchung (10 ata und

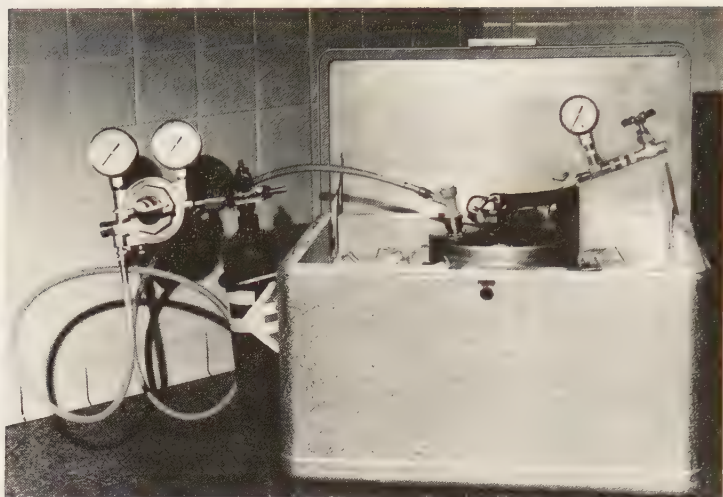


Abb. 12. Improvisiertes, tragbares Konservierungsgerät, für Organkonservierung mit Hypothermie und Sauerstoffüberdruck.

höher) sind Spezialdruckgefäße nötig. Bei häufiger Inanspruchnahme des Verfahrens wird mit Vorteil eine kommerziell erhältliche Konservierungseinheit verwendet, die 3 sterilisierbare, bis zu 15 ata belastbare Drucktöpfe und eine eingebaute Kühlvorrichtung enthält. Die meisten eigenen Experimente wurden mit einer solchen Einheit durchgeführt. Für den Transport von Transplantaten kann eine tragbare Konservierungseinheit mit einer kleinen Kühltruhe und einem Drucktopf leicht improvisiert werden (Abb. 12).

Für Perfusion und Konservierung ist gerade auch bei diesem Verfahren die Verwendung der beschriebenen Standardlösung anzuraten. Blutenthaltende Flüssigkeiten haben nur Nachteile, da die Erythrozyten Sauerstoff verbrauchen, ohne einem positiven Zweck dienen zu können. Auch ist nach Messungen von NABSETH⁸⁷ die Sauerstoffdiffusion in einer künstlichen Lösung sehr viel besser als im Blut: bei 3 ata O₂ Kammerdruck war eine künstliche Lösung nach 4 Stunden mit Sauerstoff gesättigt, während bei der Verwendung von Blut als Konservierungsflüssigkeit auch nach 24 Stunden das maximale pO₂ noch nicht erreicht war.

Resultate: Die Kombination von Hypothermie und Sauerstoffüberdruck ergibt die besten und konstantesten Erfolge aller momentan zur Verfügung stehenden Konservierungsverfahren. Mit einzelnen Organen erlaubt sie sogar 48stündige Konservierung. 8 linke Hundelungen wurden für 24 und 4 für 48 Stunden bei 3 ata O₂ aufbewahrt; nach 24 Stunden blieben alle, nach 48 Stunden die Hälfte vital (Anhang IV,

Gruppen 4, 5 und 9). Die Vitalität wurde durch Röntgenkontrolle, Funktionskontrolle (bronchoskopischer Verschluss des kontralateralen Hauptbronchus mit Blutgasanalysen vor und nach dem Verschluss) und histologische Untersuchung gesichert. Hauptkriterium war die histologisch gute Erhaltung der Lungenstruktur nach



Abb. 13. Konserviertes Lungentransplantat (24 Std., 3°C, 8 ata O₂), 1 Tag nach Homotransplantation. Lunge vital, geringgradiges Emphysem (Hämatoxylin-Eosin; Vergr. 400fach).

Tabelle 8. Beispiele von Funktionsstudien an konservierten Lungenhomotransplantaten

Blutgaswerte vor und nach Verschuß des kontralateralen Hauptbronchus mittels eines bronchoskopisch eingeführten Ballons.

Lunge Nr.	Konservierung		Zeitpunkt der Untersuchung (postop. Tag)	Verschuß des kontralateralen Hauptbronchus Dauer (min)	Blutgasanalysen	
	Dauer (Std.)	Methode			vor	am Ende
21	24	3°C 3 ata O ₂	3.	30	pH 7,388 pO ₂ 93 mm O ₂ -Sätt. 96,5 %	pH 7,354 pO ₂ 83 mm O ₂ -Sätt. 95,3 %
25	48	3°C 3 ata O ₂	2.	10	pH 7,369 pCO ₂ 36,6 mm O ₂ -Sätt. 94,6 %	pH 7,230 pCO ₂ 41,0 mm O ₂ -Sätt. 74,5 %

nicht weniger als einem Tag post transplantationem (Abb. 13). Die Funktionsstudien an als lebensfähig beurteilten Transplantaten ließen zwar immer einen gewissen Gasaustausch erkennen (Tab. 8); zur völligen Kompensation des Ausfalls der Gegenseite kam es jedoch nie. Letzteres wäre wahrscheinlich erst nach völligem Abklingen aller operationsbedingten Störungen möglich.

Der optimale Sauerstoffdruck zeigt zumindest bei dieser Versuchsanordnung deutliche Organspezifität. Er beträgt für Lungen 3 ata und für Herzen 8 ata; 15 ata ergeben mit beiden Organen deutlich schlechtere Werte (Tab. 9, An-

hang IV). Bei den Nieren sollen hingegen nach Untersuchungen von LADAGA u. Mitarb.⁵⁵ bei 24stündiger Konservierung 5, 10, 20 und 30 ata O₂ ungefähr den gleichen Erfolg zeitigen; die Nichtberücksichtigung der postoperativ verstorbenen Tiere erschwert allerdings die Beurteilung. Inwieweit die Unterschiede zwischen den Organen methodisch bedingt sind und inwieweit andere Faktoren vorliegen, insbesondere verschiedene Empfindlichkeit gegen Sauerstofftoxizität, kann, wie bereits erwähnt, momentan nicht sicher entschieden werden. Im weiteren ist zu bedenken, daß gerade für Herz und Lungen der optimale Druck irgendwo zwischen den tat-

Tabelle 9. Vergleich von Herz und linker Lunge bezüglich Toleranz für in vitro-Sauerstoffüberdruck

Resultate nach Konservierung für 24 oder 48 Stunden bei 3, 8 oder 15 Atmosphären absolut (ata) Sauerstoff und Hypothermie, gefolgt von heterotoper (Herzen) oder isotoper (Lungen) Homotransplantation.

Organ	Zahl der Exp.	Konservierung			Zahl der nach Transplantation		Bemerkungen
		Dauer (Std.)	O ₂ -Druck (ata)	Temp. (°C)	initial vitalen Organe	für mindestens einen Tag funktionierenden Organe	
Herz	30	24	3,3	4	30	(alle)	nach BLOCH ⁸
	?	24	7,9	2	alle	(alle)	nach LILLEHEI ⁶⁵
	5	24	15,0	2	4	0	
	2	48	3,3	4	2	0	nach BLOCH ⁸
	20	48	8,0	2	18	(meiste)	
Lunge	8	24	3,0	3	8	8	
	4	24	8,0	3	2	2	
	4	24	15,0	3	1	1	
	4	48	3,0	3	2	2	
	8	48	8,0	3	0	0	

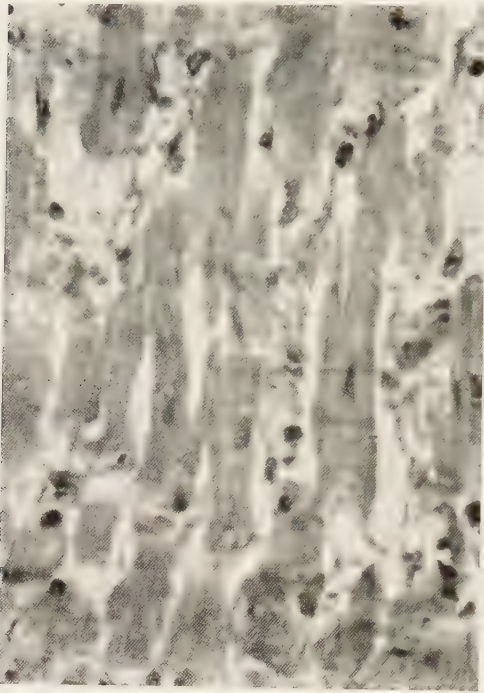


Abb. 14. Konserviertes Herztransplantat (24 Std., 4°C , 3 ata O_2), 6 Tage nach Homotransplantation. Das Herz wies bis zum 5. Tag eine geordnete Aktion auf. Beginnende Immunreaktion (Hämatoxylin-Eosin; Vergr. 450fach).

sächlich untersuchten Druckwerten liegen kann.

Die Beurteilung konservierter Herzen stützte sich auf zwei Kriterien: die Fähigkeit zur Wiederaufnahme einer regulären Herzaktion nach heterotoper (zervikaler) Transplantation und das Persistieren dieser Herzaktion für mindestens einen Tag. Die letzteres Kriterium betreffenden Werte in Tabelle 9 sind nicht immer vollständig, da ein Teil der Transplantate bereits vorher zwecks histologischer Untersuchung geopfert wurde. Länger überlebende Herzen zeigen bis zum Auftreten der Immunreaktion eine unauffällige Myokardstruktur (Abb. 14).

Für den Dünndarm haben LILLEHEI u. Mitarb.⁷¹ die erfolgreiche 24stündige Konservierung mit 3,0 und 7,9 und die 48stündige Konservierung mit 7,9 ata Sauerstoff anhand zervikaler Auto- und Homotransplantate bewiesen. Diese Ergebnisse konnten vollumfänglich bestätigt werden. Weitere Untersuchungen⁶⁸ 3 Tage nach Homotransplantation ergaben in je 5 von 6 solchermaßen konservierten Ileumstücken (24 und 48 Std., 4°C , 7,9 ata O_2) eine gegenüber nicht

konservierten Transplantaten unveränderte Absorption von Glukose und Cloriden.

Die erfolgreiche 24stündige Aufbewahrung von Nieren mit 3 ata Sauerstoff wurde bereits in der ursprünglichen Publikation von LILLEHEI u. Mitarb.⁷³ beschrieben. Praktisch alle diese Nieren bleiben vital, und von den nach Ausschneiden der üblichen Komplikationen verbleibenden ist etwa die Hälfte nach kontralateraler Nephrektomie in der Lage, den Träger für unbeschränkte Zeit am Leben zu erhalten. Diese Befunde sind inzwischen von anderer Seite bestätigt worden^{55,63,87}. Erhöhung des Überdrucks auf 7 Atmosphären verbessert die Erfolgsquote fühlbar; eine Verlängerung der erfolgreichen Konservierung auf 48 Stunden hingegen konnte bisher mit keiner Modifikation des Verfahrens erzielt werden.

Die Konservierung mit Sauerstoffüberdruck und Hypothermie kam bereits zweimal auch für menschliche, von frisch Verstorbenen stammende Nierentransplantate zur Anwendung. Eine

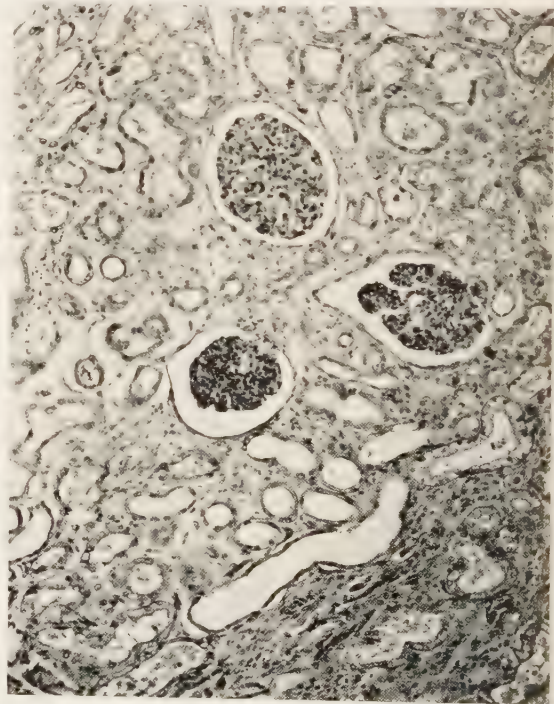


Abb. 15. Konserviertes menschliches Nierentransplantat (11 Std., 4°C , 3 ata O_2), 16 Tage nach Homotransplantation. Das interstitielle Ödem deutet auf eine unschwellige Immunreaktion hin (Hämatoxylin-Eosin; Vergr. 125fach). (Patient von Dr. R. C. Lillehei.)

dieser Nieren (11 Stunden Ischämie, 3 ata O₂) funktionierte bis zum durch Hirnblutung verursachten Tode des Empfängers am 16. Tag; histologisch waren keine irreversiblen Ischämieschäden zu sehen (Abb. 15). Beide Nieren eines weiteren Verstorbenen wurden bei 7,9 ata aufbewahrt und nach 3 resp. 8 Stunden in den gleichen Empfänger verpflanzt; beide nahmen die Funktion am 3. Tag wieder auf, der Träger starb aber am 8. Tag an einer Sepsis.

Sauerstoffüberdruck und Unterkühlung

Sauerstoffüberdruck und Unterkühlung können technisch sehr einfach kombiniert werden, sofern die Unterkühlung mit einem chemischen Gefrierschutzmittel (Glyzerol oder DMSO) ermöglicht wird. Zugabe dieses Mittels zur Perfusions- und Konservierungslösung und Aufbewahrung der Druckkammer bei -8°C sind die einzigen nötigen Abweichungen von der im vorangehenden Abschnitt beschriebenen Technik. Theoretisch gesehen sollte diese Kombination in einer beträchtlichen Verbesserung und Verlängerung der Konservierung resultieren. Fünf eigene Versuche (DMSO 15%, 24 Std., -8°C , 3 ata O₂) schlugen aber ausnahmslos fehl, was nach Kontrollexperimenten auf die Gewebetoxizität des DMSO zurückgeführt werden muß. Ergebnisse mit gewebefreundlicheren Schutzmitteln liegen bisher nicht vor.

Normotherme Perfusion

Technik: Die Perfusionseinrichtung unterscheidet sich nicht von der für hypotherme Perfusion gebrauchten (siehe unten); wichtigste Bestandteile sind Organbehälter, Oxygenator und Pumpe. Der einzige Unterschied besteht in der Notwendigkeit einer Vorrichtung zur Konstanthaltung der Normothermie.

Für normothermen Betrieb ist die Sauerstofftransportkapazität erythrozytenfreier Perfusionslösungen ungenügend. Es muß daher Blut, aus strömungstechnischen Gründen mit Vorteil verdünntes Blut, perfundiert werden. TELANDER¹⁰⁹ empfiehlt 200 ml frisches Heparinblut mit Zusatz von 200 ml physiologischer Elektrolytlösung und 50 ml niedermolekularem Dextran. Bei Nierenperfusion muß die Urinproduktion durch regelmäßige Zugabe von Salzlösung zur Perfusionsflüssigkeit kompensiert werden.

Resultate: Wie bereits bei der Besprechung des Prinzips der Perfusion festgestellt wurde, fehlen bis heute die nötigen Kenntnisse und die geeigneten Apparaturen, um bei Normothermie ein Organ während längerer Zeit erfolgreich zu perfundieren. TELANDER¹⁰⁹ beschrieb die normotherme Perfusion von Nieren in einem aus Glas bestehenden System mit einem Perfusionsdruck von 50 bis 100 mm Hg und einem Minutenvolumen von ungefähr 200 ml (entspricht ungefähr 4 ml/g/min). Die Urinproduktion betrug im Durchschnitt 1 ml pro Minute. Paviannieren zeigten zwar während 24stündiger Perfusion eine gute, bis zuletzt anhaltende in vitro-Funktion und am Schluß gute histologische Erhaltung, aber nur die während höchstens 7 Stunden perfundierten Nieren blieben nach Transplantation vital und funktionstüchtig; schon 8 $\frac{3}{4}$ stündige Perfusion führte nach Transplantation zu Rindennekrose. 7 während 5 bis 7 Stunden durchströmte Schafnieren überlebten die Prozedur ausnahmslos, und 5 überstanden die einige Wochen später durchgeführte kontralaterale Nephrektomie. Trotzdem ist aber das doch erheblichen apparativen Aufwand erfordernde Verfahren weniger leistungsfähig als die einfache Hypothermie.

Die Perfusion bei Raumtemperatur kann der normothermen Perfusion gleichgestellt werden, da das Absenken der Temperatur um nicht viel mehr als 10 Grad keine wirklich ins Gewicht fallende Stoffwechselreduktion nach sich zieht. Dementsprechend fanden auch CASSIE u. Mitarb.¹⁷ bei 25°C die gleichen zeitlichen Limiten wie bei Körpertemperatur, nämlich 6 Stunden im Falle der Nieren.

Normotherme oder subnormotherme Perfusion hat noch einen weiteren gewichtigen Nachteil, der die Brauchbarkeit des Verfahrens entscheidend limitiert: das Transplantat hat während der Transplantation eine Phase normothermer Ischämie über sich ergehen lassen. Dies mag im Falle der Nieren nur zu gewissen vorübergehenden Störungen führen; die Leber aber z. B. würde sicher irreversibel geschädigt. Solche Transplantate müßten daher am Ende einer normothermen Perfusion paradoxerweise gekühlt werden. Es ist daher fraglich, ob die normotherme Perfusion als Konservierungsverfahren je größere Bedeutung erlangen wird.

Hypotherme Perfusion

Technik: Das Organ wird in ein mit Konservierungsflüssigkeit gefülltes Glasgefäß oder einen Plastiksack verbracht. In der Arterie wird eine Kanüle fixiert, die mit der arteriellen Seite des Perfusionssystems verbunden wird. Durch die offene Vene fließt das Perfusat nach Durchspülung des Organs direkt in die umgebende Flüssigkeit. Letztere wird abgeleitet, durch einen Oxygenator geführt und von einer Pumpe wieder der arteriellen Kanüle zugeleitet. Das System hat im weiteren einen Wärmeaustauscher, ein Reservoir für Volumenausgleich und Druckregulierung, einen Flowmeter und eventuell einen Filter aufzuweisen. Bei Nieren wird der produzierte Urin abgeleitet und ersetzt; bei Lungen kann gleichzeitige Beatmung den Oxygenator überflüssig machen.

Die von HUMPHRIES u. Mitarb.^{43,44} verwendete Apparatur umfaßt einen Plastiksack als Organbehälter, Polyvinylschläuche als Verbindungen zwischen den einzelnen Bestandteilen, einen Teflon-Membranoxygenator, einen Pyrex-Glaswollefilter und eine Infusionspumpe. Das Ganze steht in einem Kühlraum bei 10°C. Im Betrieb beträgt der arterielle Druck 40 bis 50 mm Hg und das Minutenvolumen bei Nierenperfusion anfänglich 0,5 bis 0,7 ml/g/min; nach 8 bis 12 Stunden stabilisiert es sich bei 0,2 ml/g/min.

In eigenen, speziell auf die Rolle der Flüssigkeitserneuerung ausgerichteten Versuchen wurde auf die Oxygenation des Perfusates bewußt verzichtet. Lungen wurden mittels einer in die Arterie eingebundenen Kanüle mit einem einfachen Schwerkraftssystem sehr langsam mit einem Druck von 40 cm H₂O perfundiert (150–400

ml/24 Std.; entspricht ungefähr 0,08–0,21 ml/g/Std.). Die Lunge schwamm dabei frei auf der Oberfläche der Konservierungsflüssigkeit (alle Versuche mit Aufhängung am Bronchus endeten in unregelmäßiger Perfusion, Druckanstieg, Ödembildung und Fehlschlag), deren Temperatur 2°C betrug; die Lungengewebetemperatur war höchstens 2 Grade höher. Ein Teil der solchmaßen konservierten Lungen wurde zusätzlich mit einem geringgradig angefeuchteten Luft-Sauerstoff-Gemisch ventiliert (8mal pro Minute, maximaler inspiratorischer Druck 15 cm H₂O) (Tab. 10).

Bei hypothermer Perfusion kann im Prinzip eine erythrozytenfreie Perfusionsflüssigkeit Verwendung finden, da bei Oxygenation dieser Flüssigkeit der physikalisch gelöste Sauerstoff zur Deckung der Bedürfnisse genügt. In den meisten eigenen Versuchen, darunter allen erfolgreichen (Tab. 10, Anhang V), wurde mit der Standardlösung perfundiert (Tab. 7); eine Blut-Dextran-Mischung erwies sich sogar als deutlich unterlegen. Der Grund dafür lag vor allem in der äußerst langsamen Perfusion, da dabei eine intravaskuläre Sedimentierung der Erythrozyten erfolgte, was Gefäßverstopfungen in den abhängigen Gewebepartien und massive Ödematisierung zur Folge hatte. Diese Schwierigkeit ist bei höheren Minutenvolumina nicht zu erwarten. HUMPHRIES u. Mitarb.⁴⁵ prüften verdünntes Plasma, verdünntes Serum, verdünntes Blut, unverdünntes Serum und Dextranlösungen. Die besten Resultate wurden mit 1:4 verdünntem Plasma oder Serum erzielt. Später bevorzugten sie allerdings eine Bikarbonatgepufferte Mischung von gleichen Teilen von Blut und physiologischer Elektrolytlösung mit

Tabelle 10. Konservierung von Lungen mit hypothermer Perfusion und Dauerbeatmung

Konservierung mit Perfusion oder Dauerbeatmung oder Kombination von beidem, gefolgt von isoterper Homotransplantation (Einzelheiten siehe Anhang V).

Gruppe	Zahl der Exp.	Konservierung				Vitale Transplantate 1 bis 7 Tage nach Transplantation
		Dauer (Std.)	Temp. (°C)	Ventilation	Perfusion	
1	2	24	2	—	+	2
2	2	24	2	+	—	0
3	2	24	2	+	+	2
4	2	48	2	—	+	0
5	2	48	2	+	—	0
6	4	48	2	+	+	2

einem pH von 7,25 bis 7,40⁴³. Das freie Hämoglobin am Schluß der 24stündigen Perfusion betrug 19 bis 112 mg%⁴⁴. Da die pO₂-Werte des venösen Blutes immer über 100 mm Hg lagen, was eine immer noch totale Sauerstoffsättigung der Erythrozyten vermuten läßt, bleibt offen, inwieweit gar nicht die Erythrozyten, sondern die Pufferung und vor allem die periodischen Nachpufferungen für die Resultatverbesserung verantwortlich waren.

Resultate: Die ersten 18 Konservierungen mit der soeben beschriebenen eigenen Methode endeten ausnahmslos in Fehlschlägen. Alle Lungen gewannen in vitro über 30% an Gewicht, und nach Transplantation (10 Lungen mit mehr als 50 % Gewichtszunahme wurden gar nicht transplantiert) starben die Träger wegen eines hämorrhagischen, später in Nekrose übergehenden Ödems des Transplantates. Außer dem schon erwähnten Ungenügen der Suspension der Lunge am Bronchialbaum und der ungünstigen Wirkung der Perfusion von verdünntem Blut zeigte sich, daß Perfusion mit einem Druck von 100 cm H₂O und mehr unweigerlich in massivem Ödem endete. Auch Versuche, mittels einer Pumpe mit fixierten Minutenvolumina zu perfundieren, schlugen ausnahmslos fehl, da bei dieser Anordnung ein Druckanstieg während der Konservierung in Kauf genommen werden muß. Perfusion mit zu hohem Druck ist aber offenbar schlechter als gar keine Perfusion. Die Resultate von 14 Konservierungen mit der definitiven Technik und darauffolgender Transplantation sind in Tabelle 10 enthalten. Die Beurteilung erfolgte nach den bereits beschriebenen Kriterien. Kontinuierliche Perfusion ergab nach 24 Stunden konstant lebensfähige Transplantate, und zwar unabhängig davon, ob gleichzeitig ventiliert wurde (Gruppe 3) oder nicht (Gruppe 1) (Abb. 16). Für 48 Stunden war alleinige Perfusion (Gruppe 4) ungenügend; Kombination von Perfusion und Ventilation hingegen resultierte in 2 Erfolgen von 4 Versuchen (Gruppe 6). Die Resultate zeigen deutlich, daß bei Perfusion die Erneuerung des Gefäßinhaltes unabhängig vom Sauerstoffproblem einen positiven Effekt ausübt.

HUMPHRIES u. Mitarb.⁴⁵ entwickelten ihre ursprüngliche Technik (Perfusionsdruck 33 mm Hg, Temperatur 4–16°C, verdünntes Plasma oder Serum) mit total 63 Nierenkonservierungen. Nach 24stündiger Aufbewahrung, pelviner



Abb. 16. Konserviertes Lungentransplantat (24 Std., kontinuierliche, hypotherme Perfusion und Ventilation), 1 Tag nach Homotransplantation (Tab. 6, Gruppe 3) (Hämatoxylin-Eosin; Vergr. 125fach).

Autotransplantation und um 3 Wochen verzögerter kontralateraler Nephrektomie funktionierten 10 Nieren genügend, um das Überleben des Trägers zu verlängern. 3 dieser Hunde lebten nach 2 Jahren noch⁴⁴. Durch Erhöhung des Perfusionsdruckes auf 40 bis 50 mm Hg, Verwendung eines besseren Oxygenators, Einbau eines Glaswollefilters und Perfusion mit verdünntem, gepuffertem Blut wurde die Erfolgsquote erhöht: 5 von 7 Trägern lebten 5 bis 7 Monate nach kontralateraler Nephrektomie^{43,44}. Auch die gleichzeitige kontralaterale Nephrektomie wurde von 8 von 11 Hunden überstanden; sie lebten nach 1 bis 6 Monaten immer noch⁴⁴. Allerdings war keine dieser Nieren in der Lage, Urin von optimalem spezifischem Gewicht und Osmolarität zu produzieren, und nur 2 wiesen normale PAH- und Kreatinin-Clearance auf.

Hypotherme Perfusion unter Sauerstoffüberdruck

Von der Kombination der beiden erfolgreichsten aller heute zur Verfügung stehenden Kon-

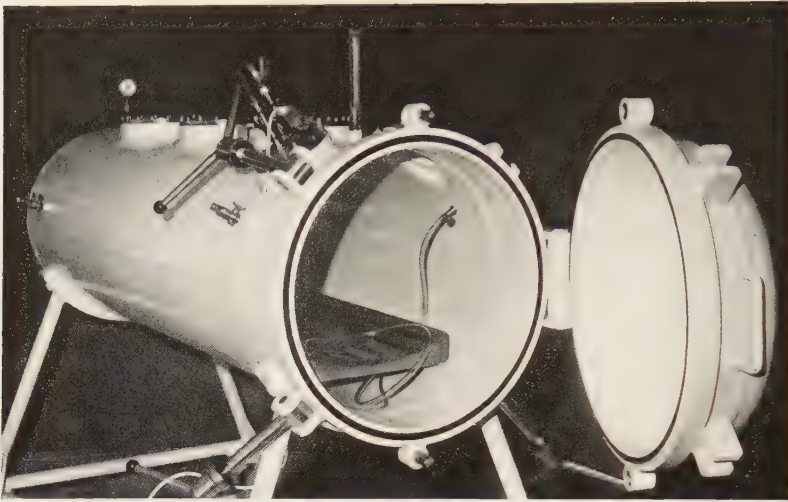


Abb. 17. Überdruckkammer der Chirurg. Univ.-Klinik A, Zürich (Betriebsdruck bis zu 4 ata, Inhalt 0,65 m³), zur Aufnahme eines Patienten oder eines vollständigen Perfusionssystems.

servierungsverfahren, also von der kontinuierlichen, hypothermen Perfusion unter Sauerstoffüberdruck, darf eine beträchtliche Verbesserung und Verlängerung der Organkonservierung erwartet werden. Während die Anforderungen an ein solches System auf Grund der bisherigen Erfahrungen mit den einzelnen Verfahren leicht formuliert werden können, stehen der praktischen Verwirklichung einige technische Schwierigkeiten entgegen. Diese Anforderungen betreffen Kontrollierbarkeit und Regulierbarkeit des Perfusionsdruckes und des Druckes auf der venösen Seite, präzise Kontrolle und Steuerbarkeit des Minutenvolumens, die Möglichkeit zur jederzeitigen partiellen Ergänzung oder totalen Ersetzung der Perfusionsflüssigkeit, die Konstanz und präzise Steuerbarkeit der Temperatur von Organbehälter, Bad und Perfusionsflüssigkeit, und schließlich den Betrieb des ganzen Systems unter konstantem Sauerstoffüberdruck. Dies verlangt eine bedeutend größere Überdruckkammer

als die perfusionslose Organkonservierung, was wiederum Probleme der gleichmäßigen Kühlung aufwirft. Im weiteren sollen elektrische Aggregate aus Sicherheitsgründen nicht mit dem hyperbaren Sauerstoff in Kontakt stehen. Bei der eigenen Kammer, die groß genug ist, um wahlweise einen Menschen oder ein ganzes Perfusionssystem aufzunehmen (Abb. 17), wird deshalb das Kühlaggregat an der Außenseite angebracht. Die Perfusion bietet aber noch größere Schwierigkeiten als die Kühlung, da die gebräuchlichen Pumpen elektrisch betrieben werden, also nicht in der Kammer plaziert werden sollten, und da sie andererseits gegen einen Druck von mehreren Atmosphären nicht oder nicht zuverlässig arbeiten können. Es sind dies aber ausschließlich technische, wohl lösbare Hindernisse; ihre Überwindung wird erst Aufschlüsse über die wirklichen biologischen Probleme des Verfahrens erteilen.

Literatur

- 1 ALTMAN, P. L., J. F. GIBSON, C. C. WANG: Handbook of respiration. Saunders, Philadelphia 1958
- 2 AMOS, D. B., B. G. HATTLER, W. W. SHINGLETON: Prolonged survival of skin-grafts from cancer patients on normal recipients. *Lancet* 1965/I, 414
- 3 BARANSKI, E. J., L. P. SCICCHITANO, R. C. CAMISHION, W. F. BALLINGER: Pulmonary hypertension following cardiopulmonary transplantation. *Surg. Forum* 14 (1963), 200
- 4 BARNER, H. B.: Frozen storage of the spleen. *Surg. Forum* 16 (1965), 83
- 5 BARSAMIAN, E. M., S. W. JACOB, S. C. COLLINS, O. E. OWEN: Preliminary studies on the transplantation of super-cooled hearts. *Transplant. Bull.* 7 (1960), 405
- 6 BILLINGHAM, R. E.: Some problems in organ transplantation. *Surg. Gynec. Obstet.* 121 (1965), 275
- 7 BLOCH, J. H., J. K. LONGERBEAM, W. G. MANAX, S. HILAL, R. C. LILLEHEI: Preservative solutions for freezing whole organs in vitro. *Trans. Amer. Soc. artif. intern. Organs* 9 (1963), 139
- 8 BLOCH, J. H., W. G. MANAX, Z. EYAL, R. C. LILLEHEI: Heart preservation in vitro with hyperbaric oxygenation and hypothermia. *J. thorac. Surg.* 48 (1964), 969
- 9 BLUMENSTOCK, D. A., H. B. HECHTMAN, J. A. COLLINS: Preservation of the canine lung. *J. thorac. Surg.* 44 (1962), 771
- 10 BROWN, H., J. PATEL, E. M. BARSAMIAN, S. C. COLLINS, W. V. McDERMOTT: Cold preservation of liver for homotransplantation. *Surg. Forum* 15 (1964), 215
- 11 BÜCHERL, E. S., P. LESCH, M. NASSERI, M. RICHTER: Ergebnisse experimenteller Untersuchungen nach normothermer

- und hypothermer Homoiotransplantation einer Lunge. *Langenbecks Arch. klin. Chir.* 296 (1961), 660
- 12 BÜCHERL, E. S., W. MASSHOFF, M. NASSERI, M. RICHTER: Spätergebnisse nach Homotransplantation einer Lunge. *Langenbecks Arch. klin. Chir.* 305 (1964), 350
 - 13 BURDETTE, W. J.: Increase in oxygen consumption of human cardiac muscle incubated with Lanatoside C. *J. Lab. clin. Med.* 40 (1952), 867
 - 14 BUSH, I. M., E. SANTONI, P. H. LIEBERMAN, W. G. CAHAN, W. F. WHITMORE: Some effects of freezing the rat kidney in situ. *Cryobiology* 1 (1964), 163
 - 15 CALKINS, E., I. M. TAYLOR, A. B. HASTINGS: Potassium exchange in the isolated rat diaphragm: Effect of anoxia and cold. *Amer. J. Physiol.* 177 (1954), 211
 - 16 CARREL, A.: Concerning visceral organisms. *J. exp. Med.* 18 (1913), 155
 - 17 CASSIE, G. F., N. P. COUCH, G. J. DAMMIN, J. E. MURRAY: Normothermic perfusion and replantation of the excised dog kidney. *Surg. Gynec. Obstet.* 109 (1959), 721
 - 18 CLAMAN, M., J. BALFOUR, D. FORBES: Survival of homologous transplants of neonatal kidneys in dogs. *Surg. Gynec. Obstet.* 116 (1963), 227
 - 19 CLEVELAND, R. J., H. M. LEE, G. R. PROUT, D. M. HUME: Preservation of the cadaver kidney for renal homotransplantation in man. *Surg. Gynec. Obstet.* 119 (1964), 991
 - 20 CONNAUGHTON, P. J., F. J. LEWIS: Use of glycerol and chloroform in heart preservation by freezing. *Surg. Forum* 12 (1961), 177
 - 21 CONWAY, H., R. B. STARK, J. SEDAR, A. A. LAZZARINI: Skin transplantation. *Transplant. Bull.* 2 (1955), 58
 - 22 CUKIER, J., J. DORMONT, S. ZMERLI, J. AUVERT: Auto-transplantation rénale chez le chien après conservation prolongée à basse température. Etude histologique et fonctionnelle. *J. Urol. Néphrol.* 70 (1964), 867
 - 23 DEMPSTER, W. J., S. L. KOUNTZ, M. JOVANOVIĆ: Simple kidney-storage technique. *Brit. med. J.* 1964/I, 407
 - 24 DESHPANDE, P. J., S. W. JACOB: Successful storage of kidneys at sub-zero temperatures. *Surg. Forum* 14 (1963), 176
 - 25 DONG, E., E. J. HURLEY, R. R. LOWER, N. E. SHUMWAY: Performance of the heart two years after autotransplantation. *Surgery* 56 (1964), 270
 - 26 ENDE, N., C. F. ZUKOSKI: Emergency autopsy for the selection of donor kidneys. The use of "senile" kidneys. *J. Amer. med. Ass.* 191 (1965), 106
 - 27 ERASLAN, S., M. D. TURNER, J. D. HARDY: Lymphatic regeneration following lung reimplantation in dogs. *Surgery* 56 (1964), 970
 - 28 ERNST, E.: Ionic permeability and potassium content in muscle. In: *Membrane transport and metabolism*. Czechoslovak Academy of Sciences, Praha 1961
 - 29 EYAL, Z., W. G. MANAX, J. H. BLOCH, R. C. LILLEHEI: Successful in vitro preservation of the small bowel, including maintenance of mucosal integrity with chlorpromazine, hypothermia, and hyperbaric oxygenation. *Surgery* 57 (1965), 259
 - 30 FIGUEROA, J. E., S. NAKAMOTO, R. A. STRAFFON, M. SHIBAGAKI, W. KOLFF: Human cadaver kidney transplantation: A progress report. *Trans. Amer. Soc. artif. intern. Organs* 11 (1965), 213
 - 31 FUHRMAN, F. A.: Oxygen consumption of mammalian tissues at reduced temperatures. In: *The physiology of induced hypothermia*. Nat. Acad. Sci., Washington 1956
 - 32 GAILLARD, P. J.: Transplantation of cultivated parathyroid gland tissue in man. In: *Preservation and transplantation of normal tissues*. Churchill, London 1954
 - 33 GEMÄHLICH, M.: Ein neues Prinzip zur Verlängerung der Überlebensdauer von Haut-Homoiotransplantaten. *Brun's Beitr. klin. Chir.* 210 (1965), 245
 - 34 GOOTT, B., R. C. LILLEHEI, F. A. MILLER: Mesenteric lymphatic regeneration after autografts of small bowel in dogs. *Surgery* 48 (1960), 571
 - 35 GUTTMANN, R. D., E. D. KRAUS, M. F. DOLAN: Rejection of isogenic murine skin grafts following exposure to allogeneic ribonucleic acid. *Nature (Lond.)* 203 (1964), 196
 - 36 HAMBURGER, J., J. CROSNIER, J. DORMONT: Problèmes moraux posés par les méthodes de suppléance et de transplantation d'organes. *Rev. franç. Etud. clin. biol.* 9 (1964), 587
 - 37 HAMBURGER, J., J. CROSNIER, J. DORMONT: Experience with 45 renal homotransplantations in man. *Lancet* 1965/I, 985
 - 38 HARDY, J. D., S. ERASLAN, M. L. DALTON: Autotransplantation and homotransplantation of the lung: further studies. *J. thorac. Surg.* 46 (1963), 606
 - 39 HASKOVA, V., I. HILGERT: Antigenicity of irradiated cells. *Folia biol. (Praha)* 11 (1965), 41
 - 40 HITCHCOCK, C. R.: Revived interest in renal heterotransplantation. *Minn. Med.* 47 (1964), 1213
 - 41 HITCHCOCK, C. R., J. J. HAGLIN, R. L. TELANDER, F. L. SHAPIRO, L. A. SIMSO: Hyperbaric oxygenation in surgery. Application to organ graft survival. *Arch. Surg. (Chic.)* 91 (1965), 307
 - 42 HORVATH, S. M., G. B. SPURR: Effects of hypothermia on general metabolism. In: *The physiology of induced hypothermia*. Nat. Acad. Sci., Washington 1956
 - 43 HUMPHRIES, A. L., W. H. MORETZ, E. C. PEIRCE: Twenty-four hour kidney storage with report of a successful canine autotransplant after total nephrectomy. *Surgery* 55 (1964), 524
 - 44 HUMPHRIES, A. L., R. RUSSELL, P. E. CHRISTOPHER, S. M. GOODRICH, L. D. STODDARD, W. H. MORETZ: Successful reimplantation of twenty-four-hour stored kidney to nephrectomized dog. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 120 (1964), 496
 - 45 HUMPHRIES, A. L., R. RUSSELL, J. OSIATIN, S. M. GOODRICH, W. H. MORETZ: Successful reimplantation of canine kidney after 24-hour storage. *Surgery* 54 (1963), 136
 - 46 JACOB, S. W., O. E. OWEN, S. C. COLLINS, J. E. DUNPHY: Cryobiology. *Surg. Forum* 9 (1958), 802
 - 47 JACOB, S. W., R. L. WEBB: An experimental approach to the supercooling of canine hearts. *Surg. Forum* 11 (1960), 200
 - 48 JIN, F.: Experimental studies on homologous heart transplantation. III. The limits of restoration of preserved heart. *Tohoku J. exp. Med.* 72 (1960), 30
 - 49 JOLLEY, W. B., D. B. HINSHAW, M. PETERSON: Effect of ribonucleic acid on homograft survival. *Surg. Forum* 12 (1961), 99
 - 50 KAROW, A. M., W. R. WEBB: Principles and problems of hypothermic organ preservation. *Surg. Gynec. Obstet.* 119 (1964), 609
 - 51 KISSLING, R. E., B. V. ADDISON: Influence of various viruses on the heterotransplantability of human cells. *J. nat. Cancer Inst.* 32 (1964), 981
 - 52 KONDO, Y., F. GRÄDEL, A. KANTROWITZ: Heart homotransplantation in puppies. Long survival without immunosuppressive therapy. *Circulation* 31 (1965), Suppl. 1, 181
 - 53 KROGH, A.: The rate of diffusion of gases through animal tissues, with some remarks on the coefficient of invasion. *J. Physiol. (Lond.)* 52 (1919), 391
 - 54 KÜSS, R., J. TEINTURIER, P. MILLIEZ: Quelques essais de greffe de rein chez l'homme. *Mém. Acad. Chir.* 77 (1951), 755
 - 55 LADAGA, L. C., G. C. KOO, L. D. MACLEAN: Preservation of the kidney in the dog. *Surg. Forum* 16 (1965), 337
 - 56 LAPCHINSKY, A. G.: Recent results of experimental transplantation of preserved limbs and kidneys and possible use of this technique in clinical practice. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 87 (1960), 539
 - 57 LARGIADER, F.: Preservation of the lung for homotransplantation. Master's Thesis. University of Minnesota 1965
 - 58 LARGIADER, F., W. G. MANAX, G. W. LYONS, R. C. LILLEHEI: Prolonged in vitro hypothermic perfusion of the canine lung. *Trans. Amer. Soc. artif. intern. Organs* 11 (1965), 197
 - 59 LARGIADER, F., W. G. MANAX, G. W. LYONS, R. C. LILLEHEI: In vitro preservation of canine heart and lung. *Arch. Surg. (Chic.)* 91 (1965), 801
 - 60 LARGIADER, F., W. G. MANAX, G. W. LYONS, C. H. PIERCE, R. C. LILLEHEI: Homologous canine lung transplantation after prolonged in vitro preservation. *Surgery*
 - 61 LASER, H.: Manometrische Atmungsmessungen an der inaktiven Warmblüterlunge. *Biochem. Z.* 248 (1932), 9
 - 62 LEHR, H. B., R. B. BERGGREN, A. L. SUMMERS, P. A. LOTKE: Freezing and thawing of large organs. *Cryobiology* 1 (1964), 194
 - 63 LEMPERT, N., D. A. BLUMENSTOCK, R. D. CARTER: Hyperbaric hypothermic preservation of the dog kidney with

- and without immediate contralateral nephrectomy. *Surg. Forum* 16 (1965), 196
- 64 LEXER, E.: Die freien Transplantationen. I. Teil. Enke, Stuttgart 1919
 - 65 LILLEHEI, R. C., W. G. MANAX, J. H. BLOCH, Z. EYAL, F. HIDALGO, J. K. LONGERBEAM: In vitro preservation of whole organs by hypothermia and hyperbaric oxygenation. *Cryobiology* 1 (1964), 181
 - 66 LONG, D. M., E. D. MUNDTH, R. C. GARRISON, J. E. McCLENATHAN: Preservation of lung function during pulmonary artery ischemia. *Surg. Forum* 14 (1963), 226
 - 67 LUX, L., G. M. HIGGINS, F. C. MANN: Functional homeo-
grafts of the rat adrenal gland grown in vitro. *Anat. Rec.* 70 (1937), 29
 - 68 LYONS, G. W., W. G. MANAX, F. LARGIADER, R. C. LILLEHEI: Intestinal absorption of ileum preserved by hypothermia and hyperbaric oxygen. *Surg. Forum* 16 (1965), 357
 - 69 MACLEAN, L. D., J. B. DOSSETOR, M. H. GAULT, J. A. OLIVER, F. G. INGLIS, K. J. MACKINNON: Renal homotransplantation using cadaver donors. *Arch. Surg. (Chic.)* 91 (1965), 288
 - 70 MAISIN, H.: Sur la conservation d'organes variés dans le phénergan. *C. R. Soc. Biol.* 145 (1951), 456
 - 71 MANAX, W. G., J. H. BLOCH, Z. EYAL, R. C. LILLEHEI: Experimental preservation of the small bowel. *Amer. J. Surg.* 109 (1965), 26
 - 72 MANAX, W. G., J. H. BLOCH, F. LARGIADER, G. W. LYONS, Z. EYAL, R. C. LILLEHEI: Organ perfusion before transplantation, with particular reference to the kidney. *Surgery* 57 (1965), 528
 - 73 MANAX, W. G., J. H. BLOCH, J. K. LONGERBEAM, R. C. LILLEHEI: Successful 24 hour in vitro preservation of canine kidneys by the combined use of hyperbaric oxygenation and hypothermia. *Surgery* 56 (1964), 275
 - 74 MANNICK, J. A., H. R. CRESS, H. M. LEE, R. H. EGDAHL: Transplantation antigenicity of lymphoid cells grown in vitro. *Amer. J. Surg.* 105 (1963), 167
 - 75 MANNICK, J. A., R. H. EGDAHL: Transfer of heightened immunity to skin homografts by lymphoid RNA. *J. clin. Invest.* 43 (1964), 2166
 - 76 MARCHIORO, T. L.: Donor nephrectomy. In: Experience in renal transplantation. Saunders, Philadelphia 1964
 - 77 MARCHIORO, T. L., R. S. BRITTAIN, G. HERMANN, J. HOLMES, W. R. WADDELL, T. E. STARZL: Use of living donors for renal homotransplantation. *Arch. Surg. (Chic.)* 88 (1964), 711
 - 78 MARCHIORO, T. L., R. T. HUNTLEY, W. R. WADDELL, T. E. STARZL: Extracorporeal perfusion for obtaining postmortem homografts. *Surgery* 54 (1963), 900
 - 79 MARKLAND, C., F. M. PARSONS: Preservation of kidney for homotransplantation. *Brit. J. Urol.* 35 (1963), 457
 - 80 MARTIN, D. C., M. RUBINI, V. J. ROSEN: Cadaveric renal homotransplantation with inadvertent transplantation of carcinoma. *J. Amer. med. Ass.* 192 (1965), 752
 - 81 MAZUR, P.: Manifestations of injury in yeast cells exposed to subzero temperatures. I. Morphological changes in freeze-substituted and in "frozen-thawed" cells. *J. Bact.* 82 (1961), 662
 - 82 MAZUR, P.: Manifestations of injury in yeast cells exposed to subzero temperatures. II. Changes in specific gravity and in the concentration and quantity of cell solids. *J. Bact.* 82 (1961), 673
 - 83 McINTOSH, D. A., J. J. MCPHAUL, E. W. PETERSON, J. S. HARVIN, J. R. SMITH, F. E. COOK, J. W. HUMPHREYS: Homotransplantation of a cadaver neoplasm and a renal homograft. *J. Amer. med. Ass.* 192 (1965), 1171
 - 84 MCKHANN, C. F.: The effect of X-ray on the antigenicity of donor cells in transplantation immunity. *J. Immunol.* 92 (1964), 811
 - 85 McKNEALLY, M. F., M. ATAI, F. E. OLIVERAS, W. D. KELLY: Salvage of cadaver organs with left heart bypass. *Surg. Forum* 16 (1965), 272
 - 86 MURRAY, J. E., R. GLEASON, A. BARTHOLOMAY: Fourth report of the human kidney transplant registry: 16 september 1964 to 15 march 1965. *Transplantation* 3 (1965), 684
 - 87 NABSETH, D. C.: Persönliche Mitteilung, 1965
 - 88 NATHAN, P., I. B. HANENSON, S. BLANK: Effect of adult blood pressure on the fetal vessels of the transplanted dog kidney. *Surgery* 54 (1963), 656
 - 89 NIGRO, S. L., R. H. EVANS, O. GAGO, W. E. ADAMS: Altered physiology of the pulmonary vascular bed. A factor in decreased function of the reimplanted lung. *Dis. Chest.* 46 (1964), 317
 - 90 PEGG, D. E., R. Y. CALNE, J. PRYSE-DAVIES, F. L. BROWN: Canine renal preservation using surface and perfusion cooling techniques. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 120 (1964), 506
 - 91 REEMTSMA, K., B. H. MCCracken, J. U. SCHLEGEL, M. A. PEARL, C. W. PEARCE, C. W. DEWITT, P. E. SMITH, R. L. HEWITT, R. L. FLINNER, O. CREECH: Renal heterotransplantation in man. *Ann. Surg.* 160 (1964), 384
 - 92 RENKIN, E. M.: Potassium exchange in perfused mammalian skeletal muscle. In: The physiology of induced hypothermia. *Nat. Acad. Sci., Washington* 1956
 - 93 ROBERTSON, R. D., P. DESHPANDE, L. SLEGEL, S. W. JACOB: Studies on the function of the canine heart exposed to subzero temperatures. *J. Amer. med. Ass.* 187 (1964), 574
 - 94 ROBICSEK, F., P. W. SANGER, F. H. TAYLOR: Simple method of keeping the heart "alive" and functioning outside of the body for prolonged periods. *Surgery* 53 (1963), 525
 - 95 SABISTON, D. C., T. L. TALBERT, L. H. RILEY, A. BLALOCK: Maintenance of the heart beat by perfusion of the coronary circulation with gaseous oxygen. *Ann. Surg.* 150 (1959), 361
 - 96 SCHIMMEL, H., G. WAJCNER, C. CHATELAIN, M. LEGRAIN: Freezing of whole rat and dog kidney by perfusion of liquid nitrogen through the renal artery. *Cryobiology* 1 (1964), 171
 - 97 SCHLOERB, P. R., R. D. WALDORF, J. S. WELSH: The protective effect of kidney hypothermia on total renal ischemia. *Surg. Gynec. Obstet.* 109 (1959), 561
 - 98 SHAW, K. M., N. A. BURTON: Experimental pulmonary reimplantation. *Thorax* 19 (1964), 180
 - 99 SIMON, F. P., A. M. POTTS, R. W. GERARD: Metabolism of isolated lung tissue: normal and in phosgene poisoning. *J. biol. Chem.* 167 (1947), 303
 - 100 SIMSO, L. A., R. L. TELANDER, C. R. HITCHCOCK: Hypertension following renal autografting in the Kenya baboon. *Surg. Forum* 14 (1963), 170
 - 101 STARZL, T. E.: Patterns of permissible donor-recipient tissue transfer in relation to ABO blood groups. In: Experience in renal transplantation. Saunders, Philadelphia 1964
 - 102 STARZL, T. E., T. L. MARCHIORO, J. H. HOLMES, G. HERMANN, R. S. BRITTAIN, O. H. STONINGTON, D. W. TALMAGE, W. R. WADDELL: Renal homografts in patients with major donor-recipient blood group incompatibilities. *Surgery* 55 (1964), 195
 - 103 STEINBACH, H. B.: Sodium and potassium in frog muscle. *J. biol. Chem.* 133 (1940), 695
 - 104 STONE, H. B., J. C. OWINGS, G. O. GEY: Transplantation of living grafts of thyroid and parathyroid glands. *Ann. Surg.* 100 (1934), 613
 - 105 SWAEN, G. J. V.: Homotransplantation of explanted tissue. *Transplantation* 1 (1963), 187
 - 106 TALBERT, J. L., L. H. RILEY, D. C. SABISTON, A. BLALOCK: An evaluation of gaseous oxygen perfusion as a method for maintaining renal viability during periods of complete ischemia. *Surg. Gynec. Obstet.* 112 (1961), 593
 - 107 TAYLOR, A. C.: The physical state transition in the freezing of living cells. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 85 (1960), 595
 - 108 TAYLOR, I. M.: The effect of low temperatures upon intracellular potassium in isolated tissues. In: The physiology of induced hypothermia. *Nat. Acad. Sci., Washington* 1956
 - 109 TELANDER, R. L.: Prolonged normothermic perfusions of the isolated primate and sheep kidney. *Surg. Gynec. Obstet.* 118 (1964), 347
 - 110 VAHLENSIECK, W., D. WÜLFING, W. KOCH: Probleme der Nierentransplantation. *Brun's Beitr. klin. Chir.* 208 (1964), 32
 - 111 WARBURG, O.: Versuche an überlebendem Carcinomgewebe. (Methoden.) *Biochem. Z.* 142 (1923), 317
 - 112 WEIDNER, W., J. RILEY, W. HANAFEE: Angiographic evaluation in renal transplantation. *Radiology* 83 (1964), 579
 - 113 WIENER, A. S., J. MOOR-JANKOWSKI: Blood groups in anthropoid apes and baboons. *Science* 142 (1963), 67
 - 114 WILLMAN, V. L., T. COOPER, C. R. HANLON: Return of neural responses after autotransplantation of the heart. *Amer. J. Physiol.* 207 (1964), 187
 - 115 WOODRUFF, M. F. A.: Ethical problems in organ transplantation. *Brit. med. J.* 1964/I, 1457

Anhang

Tabelle I. Testung verschiedener Perfusionsflüssigkeiten mit Nierenautotransplantaten

(nach MANAX, BLOCH, LARGIADÈR u. Mitarb.⁷²)

Gruppe Nr.	Zahl der Exp.	Basislösung	Perfusionsflüssigkeit		andere Zusätze **
			Dextran (Mol.-Gew. 40 000)	Dimethyl- sulfoxyd	
1	5	—			Heparin
2	10	NaCl 0,9%			Heparin
3	5	Vollblut			Heparin
4	10	NaCl 0,9%		10%	Heparin
5	10	phys. El.*		10%	Heparin
6	10	Aqua dest.	10%	10%	Heparin
7	10	Glukose 5%	10%		Heparin
8	10	Glukose 5%	10%		Heparin
9	15	phys. El.*	5%		Procain 2%
					Heparin
					TRIS
10	10	NaCl 0,9%	5%		Heparin
					TRIS
11	10	phys. El.*	24%	4%	Heparin
			(MG 10 000)		TRIS

Legende

* phys. El. = physiologische Elektrolytlösung (Elektrolytgehalt ähnlich wie in Stammlösung, Tab. 7)

** Heparindosis: 100 mg/l

TRIS-Dosis: 1,50–2,00 ml 0,3 N pro Liter

TRIS = Tris (hydroxymethyl)-aminomethan

*** Durchschnittswerte

Befunde nach Transplantation			Spätresultate***			Mittlere Funktionsdauer (Tage)
Gewichtszunahme (%)	Urinproduktion	Farbe des Urins	Urin Osmolarität nach 48 Std. (mmol/l)	Blutharnstoff (mg %) nach 48 Std.	3 Wochen nach kontralat. Nephrektomie	
0	+	blutig	300	60	—	7
20	+	klar	300	70	—	10
16	+	blutig	—	—	—	5
32	+++	klar	800	62	100	7
23	++	klar	900	80	30	180
19	+	trübe	700	60	30	14
12	+++	trübe	1100	60	35	14
17	++	trübe	800	60	30	16
2	+++	klar	900	70	30	> 365
16	++	klar	900	70	30	205
23	++	klar	900	65	30	14

Versuchsanordnung

Autotransplantation von Hundenieren.

Spender heparinisiert. Rechte Niere exstirpiert, bei Raumtemperatur mit Perfusionsflüssigkeit von Raumtemperatur perfundiert (ca. 500 ml/Niere), dann zervikal autotransplantiert. Überlebende Träger 2 bis 3 Wochen später kontralateral nephrektomiert.

Bemerkung

Der Verzicht auf Hypothermie gestattet klare Ausscheidung ungünstig wirkender Perfusionsflüssigkeiten trotz kurzer Ischämiezeit.

Tabelle II. Nierenkonservierung mit hypertoner Perfusions- und Konservierungslösung

Exp. Nr.	Hund Nr.	Konservierung			Technik		in vitro Gewichts- veränderung
		Dauer (Std.)	O ₂ -Druck	Temp. (° C)	Seite der Nephrektomie	Ort der Transplantation	
1	387	24	3 ata	4	links	zervikal	+ 5,5%
2	320*	24	3 ata	4	links	zervikal	-
3	402	24	3 ata	4	links	zervikal	10 "
4	332	24	3 ata	4	links	zervikal	- 20 "
5	404*	24	3 ata	4	links	zervikal	- 5 "
6	385	24	3 ata	4	links	zervikal	- 2,5 "
7	412	4	atmosphärisch	4	links	zervikal	-
8	413	4	atmosphärisch	4	links	zervikal	-
9	420	4	atmosphärisch	4	links	iliakal	-
10	428	4	atmosphärisch	4	links	iliakal	-

Legende

* Homotransplantat

** T. e. = Transplantat extirpiert

k. N. = kontralaterale Nephrektomie

Funktion		Verlauf **	Befunde	
unmittelbar post operationem	später		makroskopisch	histologisch
minim	keine	T. e. nach 17 Tagen	gelbbraun, geschwollen	eitrige hämorrhag. Nephritis
keine	keine	Exitus (Herzversa- gen) nach 3 Tagen	vergrößert, cyanotisch	Glomerulum- und Rindennekrosen
keine	gering, 2. Tag	T. e. nach 5 Tagen	vergrößert, etwas cyanotisch	schwerer tubulärer Schaden
keine	keine	T. e. nach 10 Tagen	Nekrosen	ischämische Infarzierung
keine	keine	T. e. nach 14 Tagen	Marknekrosen	massive Tubulonekrosen
keine		T. e. nach 3 Std.	stark geschwollen, cyanotisch	degenerative Epithelverfettungen
gut	mäßig	k. N. nach 14 Tagen: Suburämie	Papillennekrosen	Papillennekrosen
gut	mäßig	T. e. nach 1 Tag	braunrot, glatt	herdförmige Tubulonekrosen
minim	—	k. N. nach 13 Tagen: Suburämie	klein, glatt	Tubulonekrosen
keine	—	T. e. nach 1 Tag	geschwollen, cyanotisch	beginnende Tubulonekrose

Versuchsanordnung

Autotransplantation von Hundenieren.

Exstirpation, Perfusion und Konservierung der linken Niere. Nach Konservierung heterotope Transplantation. Im Falle des Funktionierens des Transplantates Nephrektomie rechts zwei Wochen später; bei Fehlen einer Funktion Exstirpation des Transplantates.

Perfusions- und Konservierungsflüssigkeit

Entspricht im Prinzip der Standardlösung (Tab. 7), Glukosegehalt aber höher (50 g/l), Osmolarität deshalb 630 mmol/l. Zur Einstellung auf pH 7,40 ist eher etwas mehr Puffer nötig als im Falle der Standardlösung.

Tabelle III. Berechnung der Sauerstoffdiffusion unter Überdruck

Diffusion bewirkt nach FICKS Gesetz einen Nettotransport von:

$$dm = -D q \frac{dc}{dx} dt \quad (1)$$

wobei

D = Diffusionskoeffizient (der diffundierenden Substanz),

q = Trennungsfläche,

dc = Konzentrationsgradient,

dx = Dicke der Trennungswand, und

dt = Zeitdifferenz.

Gaskonzentrationen werden mit Vorteil nicht als molare Konzentrationen, sondern als Druck (atm) angegeben. Nach HENRY'S Gesetz ist die Löslichkeit eines Gases in einer Flüssigkeit proportional zum Gasdruck:

$$c = \alpha \cdot p \quad (2)$$

wobei

c = Konzentration des Gases in der Flüssigkeit,

α = Lösungskoeffizient des Gases in der Flüssigkeit bei einer bestimmten Temperatur, und

p = Partialdruck des Gases.

Durch Einsetzen von c (2) in (1) erhält man

$$dm = -D \alpha q \frac{dp}{dx} dt \quad (3)$$

Auf der Basis dieser Variante des FICKSchen Gesetzes berechnete WARBURG¹¹¹ seine Gleichung:

$$d' = \sqrt{8 c_0 \frac{D'}{A}} \quad (4)$$

wobei

d' = Grenzscheidendicke = Dicke des adäquat mit Sauerstoff versorgten Gewebes (in cm),

c_0 = Konzentration des Sauerstoffes an der Gewebeoberfläche (in atm),

D' = Permeationskoeffizient des betreffenden Gewebes für O_2 bei bestimmter Temperatur, und

A = Sauerstoffverbrauch des Gewebes pro Volumen pro Zeiteinheit (in $cm^3 O_2$ pro cm^3 Gewebe pro Minute).

c_0 entspricht also pO_2 . Wenn ein Organ in Flüssigkeit eingetaucht ist, kann pO_2 über der Flüssigkeit direkt für c_0 substituiert werden, da bei Gleichgewicht pO_2 in und über der Flüssigkeit definitionsgemäß identisch ist. In Wirklichkeit wird wegen des Zeitbedarfs zur Erreichung des Gleichgewichts und wegen des fortwährenden O_2 -Verbrauchs stets ein gewisser Unterschied zwischen beiden pO_2 bestehen. Dieser Unterschied ist, gemessen an den übrigen Unsicherheitsfaktoren, wahrscheinlich gering. Für praktische Bedürfnisse gilt daher:

$$c_0 = pO_2 \text{ über der organenthaltenden Flüssigkeit (in atm)} \quad (5)$$

D' in (4) ist der Permeationskoeffizient von O_2 ; er entspricht $D \times \alpha$ in (3); also

$$D' = D \times \alpha$$

wobei

D = Diffusionskonstante von O_2 (1), und

α = Lösungskonstante von O_2 in einem bestimmten Gewebe (2) ist.

Nach Messungen von KROGH⁵³ bei Fröschen und Hunden beträgt D' von O_2 für Muskulatur $1,4 \times 10^{-1}$ und für Bindegewebe $1,15 \times 10^{-1}$, wobei D' als $cm^3 O_2$ ausgedrückt ist, die pro Minute durch eine 10^{-4} cm dicke Trennfläche bei einem Druckunterschied von 1 atm und bei $20^\circ C$ diffundieren. Werte für andere Gewebe sind nicht bekannt; man darf wohl zwischen Lunge und Herz eine gleiche Differenz annehmen wie zwischen Herz und Bindegewebe. Deshalb:

$$D'_{O_2} \text{ Muskulatur} = 1,40 \times 10^{-1} cm^3/cm^2 \times min \times atm/10^{-4} cm \text{ bei } 20^\circ C$$

$$D'_{O_2} \text{ Lunge} = 1,65 \times 10^{-1} cm^3/cm^2 \times min \times atm/10^{-4} cm \text{ bei } 20^\circ C$$

oder

$$D'_{O_2} \text{ Muskulatur} = 1,40 \times 10^{-5} cm^2/min \times atm \text{ bei } 20^\circ C \quad (6)$$

$$D'_{O_2} \text{ Lunge} = 1,65 \times 10^{-5} cm^2/min \times atm \text{ bei } 20^\circ C$$

Nach KROGH⁵³ nimmt der Wert von D' mit steigender Temperatur bei jedem Grad um 1 % zu; daher

$$D'O_2 \text{ Muskulatur} = 1,55 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{min} \times \text{atm bei } 37^\circ \text{ C} \quad (7)$$

$$D'O_2 \text{ Lunge} = 1,95 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{min} \times \text{atm bei } 37^\circ \text{ C}$$

Nach Angaben von BARKER (zit. ALTMAN¹), BURDETTE¹³, FUHRMAN³¹, LASER⁶¹ sowie SIMON u. Mitarb.⁹⁹ können folgende Mittelwerte für den O_2 -Verbrauch oder QO_2 (A in WARBURGS Gleichung) angenommen werden:

$$QO_2 \text{ Muskulatur} = 4,2 \text{ mm}^3/\text{mg} \times \text{Std. bei } 37^\circ \text{ C}$$

$$QO_2 \text{ Lunge} = 6,0 \text{ mm}^3/\text{mg} \times \text{Std. bei } 37^\circ \text{ C}$$

oder

$$QO_2 \text{ Muskulatur} = 0,07 \text{ cm}^3/\text{g} \times \text{min bei } 37^\circ \text{ C} \quad (8)$$

$$QO_2 \text{ Lunge} = 0,10 \text{ cm}^3/\text{g} \times \text{min bei } 37^\circ \text{ C}$$

wobei das Trockengewicht der Gewebe berücksichtigt wird. Da der Wassergehalt von Muskulatur und Lunge 79% resp. 78% beträgt, entspricht 1 g trockenen Gewebes 4,4 g frischen Gewebes. Bei einem spezifischen Gewicht von 1,1 ergibt dies 4,0 cm³ Gewebe (luftfrei im Falle der Lungen).

(8) kann umgeschrieben werden:

$$AO_2 \text{ Muskulatur} = 0,018 \text{ cm}^3/\text{cm}^3 \times \text{min bei } 37^\circ \text{ C} \quad (9)$$

$$AO_2 \text{ Lunge} = 0,025 \text{ cm}^3/\text{cm}^3 \times \text{min bei } 37^\circ \text{ C}$$

Substitution von D' (7) und A (9) in WARBURGS Gleichung ergibt:

$$d' \text{ Muskulatur} = \sqrt{c_0 68,6 \times 10^{-4} \frac{\text{cm}^2}{\text{atm}}} \text{ bei } 37^\circ \text{ C} \quad (10)$$

$$d' \text{ Lunge} = \sqrt{c_0 62,4 \times 10^{-4} \frac{\text{cm}^2}{\text{atm}}} \text{ bei } 37^\circ \text{ C}$$

Substitution des aktuellen pO_2 für c_0 in (10) ergibt:

$$d' \text{ Muskulatur} = 0,037 \text{ cm bei atmosphärischem Druck } (pO_2 = 0,2 \text{ ata}) \text{ und } 37^\circ \text{ C}$$

$$d' \text{ Lunge} = 0,035 \text{ cm bei atmosphärischem Druck } (pO_2 = 0,2 \text{ ata}) \text{ und } 37^\circ \text{ C}$$

und

$$d' \text{ Muskulatur} = 0,143 \text{ cm bei } 3 \text{ ata } O_2 \text{ und } 37^\circ \text{ C}$$

$$d' \text{ Lunge} = 0,136 \text{ cm bei } 3 \text{ ata } O_2 \text{ und } 37^\circ \text{ C}$$

Bei 4° C fällt der Wert für D' (7) nach KROGH um 33% ab, daher beträgt

$$D'O_2 \text{ Muskulatur} = 1,04 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{min} \times \text{atm bei } 4^\circ \text{ C} \quad (11)$$

$$D'O_2 \text{ Lunge} = 1,30 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{min} \times \text{atm bei } 4^\circ \text{ C}$$

Der Temperaturkoeffizient Q_{10} beträgt nach HORVATH u. Mitarb.⁴² für den ganzen Körper 2,3. Aus FUHRMANS³¹ Werten (Abfall des QO_2 der Leber von 3,0 auf 0,24 zwischen 37° C und 4° C) läßt sich ebenfalls ein Q_{10} von 2,3 berechnen, da $(Q_{10})^{3,2} = \frac{3,0}{0,24}$. Der Residualstoffwechsel bei 4° C beträgt somit 7,7%, oder für praktische Bedürfnisse 8%. Der Sauerstoffverbrauch (9) ist entsprechend vermindert:

$$AO_2 \text{ Muskulatur} = 1,44 \times 10^{-3} \text{ cm}^3/\text{cm}^3 \times \text{min bei } 4^\circ \text{ C} \quad (12)$$

$$AO_2 \text{ Lunge} = 2,00 \times 10^{-3} \text{ cm}^3/\text{cm}^3 \times \text{min bei } 4^\circ \text{ C}$$

Substitution von D' (11) und A (12) in (4) ergibt:

$$d' \text{ Muskulatur} = 0,43 \text{ cm bei } 3 \text{ ata } O_2 \text{ und } 4^\circ \text{ C}$$

$$= 0,70 \text{ cm bei } 8 \text{ ata } O_2 \text{ und } 4^\circ \text{ C}$$

$$d' \text{ Lunge} = 0,41 \text{ cm bei } 3 \text{ ata } O_2 \text{ und } 4^\circ \text{ C}$$

$$= 0,67 \text{ cm bei } 8 \text{ ata } O_2 \text{ und } 4^\circ \text{ C}$$

Literatur

Die Hinweise beziehen sich auf das Literaturverzeichnis zu Kapitel 5.

Tabelle IV. Experimentelle Konservierung von Lungen mit Hypothermie und Sauerstoffüberdruck

Gruppe Nr.	Zahl der Exp.	Seite	Initiale Perfusion		Dauer (Std.)	Konservierung	
			Lösung*	CPZ** (mg/l)		Temp. (° C)	O ₂ -Druck (ata)
1	4	links	SL	—	0	—	—
2	4	links	SL	—	24	3	0,2
3	4	links	SL	25	24	3	0,2
4	4	links	SL	—	24	3	3,0
5	4	links	SL	25	24	3	3,0
6	4	links	SL	25	24	3	8,0
7	4	links	VL	25	24	3	8,0
8	4	links	SL	—	24	3	15,0
9	4	links	SL	25	48	3	3,0
10	4	links	VL	50	48	3	8,0
11	4	links	VL	—	48	3	3,0
12	4	links	VL	100	48	3	8,0
13	4	links	SL	25	72	3	3,0
14	4	links	VL	50	72	3	8,0
15	4	links	Verschiedenes, insbesondere täglicher Wechsel der Konservierungsflüssigkeit				
16	4	links	SL	—	24	0/-1	3,0
17	6	rechts	SL	—	0	—	—
18	4	rechts	SL	—	24	4	3,0

Legende

* SL = Standardlösung

VL = verstärkte Lösung (2 ml TRIS, pH 7,5-7,6)

** CPZ = Chlorpromazin

*** X = ohne Zusammenhang mit Konservierung
(Thrombose der Anastomose, Blutung, Respiratorversagen, Hypothermie)

Oe = hämorrhagisches Ödem des Transplantates

Ne = hämorrhagische Nekrose des Transplantates

Konservierung		Resultate		Bemerkungen
Lösung	CPZ** (mg/l)	Zahl der vitalen Lungen	Befund bei Versagern***	
–	–	4	–	
SL	–	2	X Oe	
SL	5	1	Oe Ne Ne	
SL	–	4	–	maximales Überleben 9 Tage
SL	5	4	–	
SL	5	2	Oe Oe	
VL	–	0	X X X Ne	
SL	–	1	Oe Ne Ne	
SL	5	2	Oe Ne	maximales Überleben 14 Tage
VL	–	0	X Oe Ne Ne	
VL	–	0	X Oe Oe Ne	
VL	20	0	Oe Oe Ne Ne	
SL	10	0	Oe Oe Ne Ne	
VL	–	0	Oe Ne Ne Ne	
		0	Oe Ne Ne Ne	
SL	–	0	X X X X	Splenektomie-Thymektomie
–	–	5	X	Azathioprine
SL	–	2	Oe Oe	Azathioprine

Versuchsanordnung

Homotransplantation von Hundelungen.

Spender heparinisiert. Lunge exstirpiert und unter gleichzeitiger Beatmung perfundiert, dann konserviert. Nach Konservierung isotope Homotransplantation, mit End-zu-End-Anastomosierung von Hauptbronchus und Pulmonalarterie und Einpflanzung einer die Venenmündungen enthaltenden Vorhofsmanschette in den linken Vorhof.

Überleben der Transplantatempfänger

Träger irreversibel geschädigter Transplantate starben meistens innerhalb von 12 Stunden an einem hämorrhagischen Ödem (16 Tiere) oder innerhalb von 4 Tagen mit einer hämorrhagischen Nekrose der Lunge (14 Tiere). Bei 3 weiteren wurde anlässlich der Tötung zwischen dem 2. und 9. Tag eine Nekrose gefunden. Von den nicht immunsuppressiv behandelten überlebenden Tieren (Gruppen 1–15) wurden 10 zwischen dem 2. und 6. Tag getötet; die anderen starben an Homotransplantatabstoßung (siehe Kolonne „Bemerkungen“). Träger vitaler Lungen in Gruppen 16 bis 18 wurden absichtlich immunsuppressiv überdosiert; sie starben am 6. Tag an Medikamententoxizität bei unveränderter Lunge.

Tabelle V. Konservierung von Hundelungen mit hypothermer Perfusion, Dauerbeatmung oder Kombination von Perfusion und Beatmung (Einzelheiten zu Tab. 10)

Gruppe	Hund Nr.	Seite	Dauer (Std.)	Konservierung		Perfusion (Totalmenge ml)	pH nach Konservierung*
				Temp. (° C)	Ventilation		
1	102	links	24	2	—	400	7,59
	104	links	24	2	—	200	7,30
2	101	rechts	24	2	+	—	7,30
	106	links	24	2	+	—	—
3	059	links	24	2	+	200	7,40
	111	rechts	24	2	+	200	7,20
4	108	rechts	48	2	—	300	7,30
	110	links	48	2	—	400	7,35
5	100	rechts	48	2	+	—	—
	103	links	48	2	+	—	7,42
6	107	links	48	2	+	300	7,52
	109	links	48	2	+	450	7,32
	112	rechts	48	2	+	300	7,49
	113	links	48	2	+	400	7,30

Legende

* pH vor Konservierung: 7,40

Überleben (Tage)	Verlauf	Beurteilung des Transplantates		
	Todesursache	Röntgenbefund und makroskopische Beurteilung	Histologie	erfolgreiche Konservierung
7	Azathioprine- Toxizität	unauffällig	normal	ja
7	Azathioprine- Toxizität	unauffällig	normal	ja
2	nekrotisches Transplantat	Nekrose	hämorrhagische Nekrose	nein
1	nekrotisches Transplantat	Nekrose	hämorrhagische Nekrose	nein
5	Pneumonie auf Gegenseite	unauffällig	normal	ja
1	getötet	unauffällig	geringgradiges Ödem	ja
½	Lungenödem	massives Ödem	hämorrhagisches Ödem	nein
½	nekrotisches Transplantat	massives Ödem	hämorrhagische Nekrose	nein
1	nekrotisches Transplantat	Nekrose	hämorrhagische Nekrose	nein
1	nekrotisches Transplantat	Nekrose	hämorrhagische Nekrose	nein
1	Herzversagen	Ödem	mäßiges Ödem	(ja)
½	Lungenödem	massives Ödem	hämorrhagisches Ödem	nein
1	Lungenödem	massives Ödem	hämorrhagisches Ödem	nein
7	getötet	unauffällig	normal	ja

Versuchsanordnung

Homotransplantation von Hundelungen.

Spender heparinisiert. Lunge exstirpiert und unter gleichzeitiger Beatmung perfundiert, dann in den Konservierungsbehälter verbracht.

Im Behälter dauernde Perfusion und/oder Ventilation der auf Konservierungsflüssigkeit schwimmenden Lunge (genaue Beschreibung im Text).

Nach Konservierung isotope Homotransplantation.

Kriterium für erfolgreiche Transplantation

Wie für die Serie in Tabelle IV: Überleben des Trägers, mit makroskopisch und histologisch vitalem Transplantat nach nicht weniger als einem Tag post transplantationem.

